



TRƯỜNG TRUNG CẤP TỔNG HỢP TP.HCM



DƯỢC LÂM SÀNG

Biên soạn:

DS Nguyễn Hữu Chung

Lưu hành nội bộ

Năm 2017



BÀI 1: ĐẠI CƯƠNG VỀ DƯỢC LÂM SÀNG (2T)

A. ĐẠI CƯƠNG

1. Định nghĩa:

Dược lâm sàng là môn học của ngành Dược nhằm tối ưu hóa việc sử dụng thuốc trong điều trị và phòng bệnh trên cơ sở những kiến thức về Dược, Y và Sinh học.

2. Hai yếu tố dẫn đến sự ra đời môn học Dược lâm sàng:

- Lĩnh vực sản xuất thuốc phát triển mạnh mẽ, xuất hiện rất nhiều thuốc mới và dạng bào chế mới, gây lúng túng cho thầy thuốc. Từ đó, người kê đơn có nhu cầu cần được tư vấn và hướng dẫn sử dụng thuốc. Đó là nhiệm vụ của các dược sĩ lâm sàng.
- Môn Dược động học lâm sàng ra đời dựa trên những phương tiện hiện đại, cho phép xác định nồng độ thuốc rất nhỏ trong máu hoặc dịch sinh vật. Dược sĩ lâm sàng có thể giúp bác sĩ điều trị biết được nồng độ thuốc để hiệu chỉnh liều cho phù hợp.

3. Vài nét về lịch sử Dược lâm sàng:

- Dược lâm sàng được giảng dạy ở bậc đại học ở Mỹ năm 1964, ở Pháp năm 1984, ở Canada năm 1972.
- Ở Việt Nam, Dược lâm sàng được giảng dạy vào năm 1993 tại Đại học Dược Hà Nội, vào năm 2000 tại khoa Dược Đại học Y Dược TP.HCM.

4. Dược lâm sàng ở bậc trung học Dược:

- Do dược sĩ Đại học ở nước ta còn thiếu nên nhiều lực lượng được huy động vào làm công tác Dược lâm sàng, trong đó có bác sĩ và dược sĩ trung học. Vì thế các trường trung học Y – Dược cũng bắt đầu đưa môn học này vào giảng dạy.

B. NHỮNG NỘI DUNG PHẢI THỰC HIỆN ĐỂ ĐẠT MỤC TIÊU SỬ DỤNG THUỐC AN TOÀN – HỢP LÝ:

Sử dụng thuốc an toàn – hợp lý là nhiệm vụ quan trọng của ngành Y tế. Để đạt mục tiêu này, trách nhiệm trực tiếp thuộc về 3 đối tượng: bác sĩ điều trị, dược sĩ lâm sàng và người sử dụng thuốc.

Để sử dụng thuốc an toàn – hợp lý trước hết phải chọn được thuốc hợp lý. Có nghĩa là chỉ số hiệu quả/rủi ro và hiệu quả/chi phí phải cao nhất.

Tuy nhiên, một thuốc hợp lý phải nằm trong một đơn hợp lý, nghĩa là:

- Phối hợp thuốc phải đúng (không có tương tác bất lợi).
- Khả năng tuân thủ điều trị của người bệnh cao (số lần dùng trong ngày ít, giá rẻ).
- Có chỉ dẫn dùng thuốc đúng.

Muốn sử dụng thuốc an toàn – hợp lý không chỉ cần đến các kiến thức về thuốc và bệnh mà còn phải hiểu rõ các đặc điểm của người bệnh như bệnh mắc kèm (gan, thận, tim, phổi ...), các bất thường về sinh lý (béo phì, có thai ...), tuổi (trẻ em, người già ...), thói quen (nghiện rượu, thuốc lá, ăn kiêng ...) và cả hoàn cảnh kinh tế.

1. Các tiêu chuẩn để lựa chọn thuốc an toàn – hợp lý:

- Hiệu quả điều trị tốt.
- An toàn cao.
- Tiện dụng (dễ sử dụng).
- Kinh tế (rẻ).

2. Các kỹ năng cần có của dược sĩ lâm sàng khi hướng dẫn điều trị:

a. Kỹ năng giao tiếp với bệnh nhân:

Dược sĩ lâm sàng phải tạo mối quan hệ gần gũi với bệnh nhân, phải làm cho bệnh nhân hiểu được lý do điều trị, phương thức điều trị và những việc mà họ cần làm.

b. Kỹ năng thu thập thông tin:

Thu thập thông tin liên quan đến đặc điểm của bệnh nhân (tuổi, giới tính, thói quen, nghề nghiệp ...). Thông tin thu thập phải tỉ mỉ, chính xác.

c. Kỹ năng đánh giá thông tin:

Phải đánh giá được các thông tin để tìm ra nguyên nhân thất bại.

Nguyên nhân thất bại có thể do: bệnh nhân tự ý bỏ thuốc hoặc dùng không đúng liều, không đủ thời gian (do tác dụng phụ của thuốc hoặc do giá quá cao), phác đồ cũ không còn phù hợp do bệnh tiến triển nặng thêm.

d. Kỹ năng truyền đạt thông tin:

Dược sĩ lâm sàng phải hướng dẫn chính xác và tỉ mỉ y lệnh. Yêu cầu bệnh nhân nhắc lại hướng dẫn.

*

* *

BÀI 2: DƯỢC ĐỘNG HỌC LÂM SÀNG (4T)

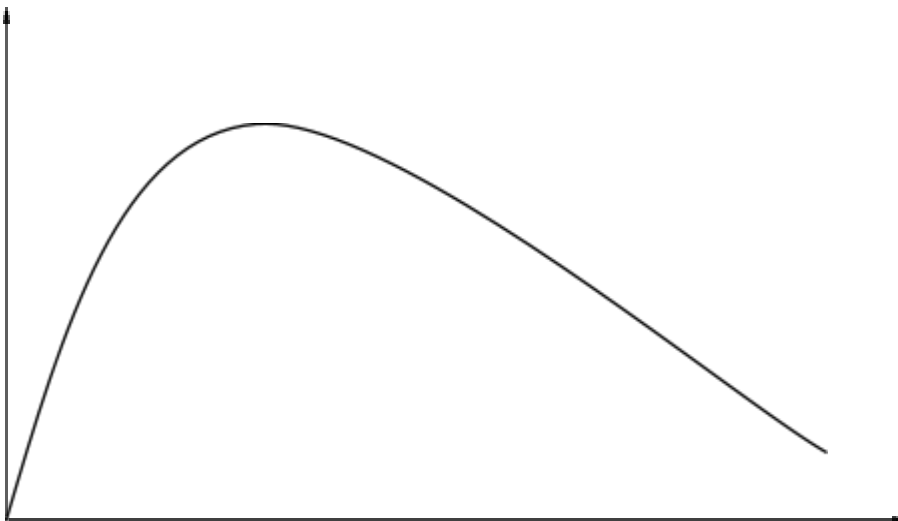
Số phận của thuốc trong cơ thể phụ thuộc vào 4 quá trình: hấp thu, phân bố, chuyển hóa, thải trừ. Các quá trình này được phản ánh thông qua những thông số dược động học, trong đó có 4 thông số quan trọng là:

- Diện tích dưới đường cong (AUC) và sinh khả dụng.
- Thể tích phân bố (V_d).
- Hệ số thanh thải (Cl).
- Thời gian bán thải ($t_{1/2}$).

1. Diện tích dưới đường cong (AUC – Area Under the Curve), sinh khả dụng:

a. Diện tích dưới đường cong:

Diện tích dưới đường cong (biểu diễn sự biến thiên của nồng độ trong máu theo thời gian) biểu thị lượng thuốc vào được vòng tuần hoàn ở dạng còn hoạt tính sau thời gian t . Đơn vị tính là $\text{mg}\cdot\text{h}/\text{L}$.



b. Sinh khả dụng:

Sinh khả dụng là thông số biểu thị tỉ lệ thuốc vào được vòng tuần hoàn chung ở dạng còn hoạt tính so với liều đã dùng ($F\%$).

+ **Sinh khả dụng tuyệt đối:**

$$F\% \text{ tuyệt đối} = \frac{AUC_{PO}}{AUC_{IV}} \times 100$$

PO: đường uống

IV: đường tĩnh mạch

Khi $F > 50\%$ là có thể chấp nhận được, khi $F > 80\%$ thì có thể coi đường uống xấp xỉ đường tĩnh mạch, khi $F < 50\%$ thì liều uống phải lớn hơn liều tiêm tĩnh mạch nhiều.

+ Sinh khả dụng tương đối:

Là tỉ lệ so sánh giữa hai giá trị sinh khả dụng của cùng 1 hoạt chất, cùng đường đưa thuốc, cùng liều nhưng của 2 nhà sản xuất khác nhau hoặc của 2 dạng bào chế khác nhau.

$$F \text{ tương đối} = \frac{F \text{ của haõg A}}{F \text{ của haõg B}} = \frac{AUC \text{ haõg A}}{AUC \text{ haõg B}} \times 100$$

2. Thể tích phân bố (Vd):

Thể tích phân bố (còn gọi là thể tích phân bố biểu kiến), biểu thị 1 thể tích cần phải có để toàn bộ lượng thuốc được đưa vào cơ thể phân bố ở nồng độ bằng nồng độ trong huyết tương. Đơn vị là L hoặc L/kg.

$$V_d = \frac{\text{Toång löõng thuoá ñõa vaø cô theã(P)}}{\text{Noàng ñõa thuoá trong huyeát töng (C_p)}} = \frac{D \times F}{C_p}$$

Từ thể tích phân bố cho trước, ta có thể tính được liều thuốc cần đưa để đạt nồng độ C_p .

$$D = \frac{V_d \times C_p}{F}$$

D: liều thuốc cần đưa (g, mg)

3. Độ thanh thải của thuốc (clearance – Cl):

a. Định nghĩa:

Độ thanh lọc hoặc thanh thải của thuốc (Cl) biểu thị khả năng của một cơ quan nào đó của cơ thể (thường là gan hoặc thận) lọc sạch thuốc ra khỏi huyết tương khi máu tuần hoàn qua cơ quan đó. Đơn vị tính ml/ph.

b. Các công thức:

$$+ \quad Cl = \frac{Cu \times Vu}{C_p}$$

Cl: Độ thanh lọc thuốc (ml/ph).

Cu: Nồng độ thuốc ở dạng còn hoạt tính trong nước tiểu (mg/ml).

Vu: Thể tích nước tiểu trong 1 phút.

Cp: Nồng độ thuốc ở dạng còn hoạt tính trong huyết tương.

$$+ \quad Cl_{\text{toàn phần}} = Cl_{\text{thận}} + Cl_{\text{gan}} + Cl_{\text{cơ quan khác}}$$

$$+ \quad D_{\text{duy trì}} = (Cl \times C_{ss} \times T)/F$$

T: khoảng cách giữa các liều.

C_{ss}: là nồng độ thuốc trong huyết tương ở trạng thái ổn định.

4. Thời gian bán thải (t_{1/2}):

Thời gian bán thải là thời gian cần thiết để nồng độ thuốc trong máu giảm một nửa.

Số lần t _{1/2}	Lượng thuốc được thải trừ
1	50
2	75
3	88
4	94
5	97
6	98
7	99

+ Quy tắc $5 \times t_{1/2}$: từ thời điểm $5 \times t_{1/2}$ trở đi, lượng thuốc trong máu hầu như không thay đổi nữa vì lượng thuốc hấp thu bằng lượng thuốc thải trừ. Người ta gọi là thời điểm thuốc đạt trạng thái cân bằng.

+ Quy tắc $7 \times t_{1/2}$: thuốc được coi là bài xuất hoàn toàn ra khỏi cơ thể sau $7 \times t_{1/2}$.

$$+ t_{1/2} = 0,693 \times \frac{Vd}{Cl}$$

5. Kết luận:

Nắm vững các thông số dược động học giúp cho dược sĩ lâm sàng có đủ khả năng tư vấn cho thầy thuốc trong việc sử dụng thuốc an toàn – hợp lý.

*

* *

BÀI 3: TƯƠNG TÁC THUỐC (4T)

A. TƯƠNG TÁC THUỐC – THUỐC

Tương tác thuốc là tác động qua lại giữa các thuốc xảy ra trong cơ thể khi dùng đồng thời dẫn đến những thay đổi về tác dụng dược lý hoặc độc tính.

Tỷ lệ tương tác thuốc tăng theo cấp số nhân so với số thuốc có trong đơn.

1. Tương tác dược lực học:

Tương tác loại này xảy ra khi các thuốc phối hợp có vị trí tác dụng trên cùng 1 thụ thể hoặc khác thụ thể nhưng cùng đích tác dụng.

Hậu quả của tương tác có thể là:

+ **Phối hợp tạo tác dụng hiệp đồng có lợi cho điều trị.**

Ví dụ:

- Để diệt H.Pylori, việc phối hợp 2 kháng sinh (amoxicilin và clarithromycin) với một thuốc giảm tiết acid (omeprazol) sẽ hiệu quả hơn nhiều so với chỉ dùng một kháng sinh hoặc chỉ dùng thuốc giảm tiết đơn độc.
- Để điều trị lao, phải phối hợp 2,3,4 hoặc thậm chí 5 thuốc nhằm tăng cường hiệu quả và giảm khả năng kháng thuốc của vi khuẩn.

+ **Phối hợp tạo tác dụng đối lập nhằm giải độc thuốc.**

Ví dụ:

- Naloxon đối kháng, tranh chấp thụ thể với morphin, được dùng để giải độc morphin.
 - Atropin dùng giải độc physostigmin do tranh chấp thụ thể M.
- + **Phối hợp làm giảm tác dụng dược lý hoặc tăng độc tính.**

Ví dụ:

- Sử dụng đồng thời cloramphenicol với erythromycin tạo ra cạnh tranh tại thụ thể 50S làm giảm tác dụng kháng khuẩn của kháng sinh.
- Dùng furosemid làm giảm K^+ máu, làm tăng độc tính của digoxin trên cơ tim.

2. Tương tác dược động học:

Dược động học của thuốc là quá trình hấp thu, phân bố, chuyển hóa, thải trừ. Các kiểu phối hợp thuốc làm thay đổi quá trình này gọi là tương tác dược động học. Hậu quả của tương tác dược động học thường dẫn đến thay đổi nồng độ thuốc trong máu.

a. Thay đổi hấp thu:

+ Do thay đổi PH dạ dày:

Bình thường dịch vị có PH từ 1 đến 2. Nếu dùng thuốc gây giảm tiết HCl (thuốc kháng H_2 , thuốc chẹn bơm proton) hoặc trung hòa HCl (các antacid), khả năng hấp thu một số thuốc có tính acid yếu như griseofulvin sẽ giảm.

Trái lại nếu dùng thuốc có bản chất acid (vitamin C) thì 1 số thuốc kém bền trong môi trường acid sẽ bị phá hủy nhiều hơn tại dạ dày. Các thuốc loại này là kháng sinh β lactam, macrolid.

+ Do thay đổi nhu động đường tiêu hóa:

Về nguyên tắc, nếu một thuốc được đẩy nhanh ra khỏi dạ dày sẽ có lợi cho việc hấp thu vì ruột là vị trí hấp thu tối ưu đối với mọi loại thuốc, ngược lại nếu 1 thuốc bị tống nhanh ra khỏi ruột sẽ bị giảm hấp thu. Những thuốc làm tăng nhu động dạ dày, ruột thường gặp là các thuốc nhuận tràng, các thuốc kích thích hoặc phong bế thần kinh thực vật (propranolol, physostigmin); khi sử dụng các thuốc loại này, thuốc phối hợp bị tống nhanh ra khỏi đường tiêu hóa dẫn đến mất tác dụng.

+ Do tạo phức khó hấp thu giữa 2 thuốc khi dùng đồng thời:

Điều này hay xảy ra khi ta sử dụng các thuốc có chứa các ion kim loại hóa trị cao như Al^{+++} , Ca^{++} , Mg^{++} , Fe^{++} , Fe^{+++} ; Phức chất tạo ra giữa ion kim loại với thuốc sẽ không qua được niêm mạc ruột. Thuốc hay tạo phức nhất là các kháng

sinh nhóm tetracyclin, fluoro quinolon. Tương tác này cũng gặp khi dùng các kháng sinh nêu trên với sữa.

Cholestyramin (một chất làm tủa muối mật dùng để ngăn cản hấp thu các chất béo, dùng điều trị tăng mỡ máu) cũng có thể tạo phức với một số thuốc. Ví dụ: với digoxin.

+ Do cản trở cơ học, tạo lớp ngăn sự tiếp xúc của thuốc với niêm mạc ống tiêu hóa.

Tương tác loại này thường do các thuốc bao che niêm mạc tiêu hóa như kaolin, smecta, sucralfat tạo ra hoặc do uống thuốc đồng thời với bữa ăn.

Nếu gặp trường hợp này, biện pháp giải quyết là uống 2 loại thuốc này cách xa nhau tối thiểu 2 giờ.

b. Thay đổi phân bố của thuốc trong cơ thể:

+ Các tương tác do đẩy nhau ra khỏi protein liên kết trong huyết tương.

Các thuốc được vận chuyển trong máu dưới dạng liên kết với protein của huyết tương. Luôn luôn tồn tại một cân bằng động giữa dạng thuốc tự do và dạng liên kết. Chỉ có dạng tự do mới có tác dụng dược lý, còn dạng liên kết như một kho dự trữ và nhả dần ra dạng tự do khi nồng độ dạng tự do giảm.

Khi phối hợp 2 thuốc có cùng điểm gắn với 1 protein huyết tương, thuốc có ái lực cao với protein sẽ đẩy thuốc kia ra khỏi liên kết làm cho nồng độ thuốc bị đẩy tăng lên.

Tương tác loại này chỉ xảy ra với thuốc có tỉ lệ liên kết với protein cao (>80%). Hậu quả tương tác sẽ nguy hiểm nếu thuốc bị đẩy có phạm vi điều trị hẹp.

Ví dụ:

- Thuốc chống đông máu dạng uống như warfarin, dicoumarol.
- Thuốc chống đái đường dạng uống như tolbutamid, carbutamid.
- Thuốc chống ung thư, đặc biệt là methotrexat.

Các thuốc đẩy được 3 thuốc trên mạnh nhất là miconazol, NSAIDs.

+ Các tương tác do thay đổi lượng nước của dịch ngoại bào.

Những thuốc phân bố nhiều trong nước như digoxin, theophylin, kháng sinh nhóm aminosid rất nhạy cảm với sự mất dịch ngoại bào. Thuốc lợi tiểu gây mất dịch ngoại bào mạnh.

c. Thay đổi chuyển hóa của thuốc tại gan:

Tương tác loại này gặp phải khi phối hợp các thuốc chuyển hóa ở gan. Các thuốc chuyển hóa ở gan rất nhạy cảm với sự ức chế hoặc cảm ứng men gan.

+ Các tương tác do tăng cảm ứng men gan.

Những thuốc nằm trong cột 1 của bảng làm tăng chuyển hóa thuốc phối hợp và chính nó; hậu quả dẫn đến giảm nồng độ của thuốc trong máu.

Ví dụ:

- Dùng đồng thời thuốc tránh thai dạng uống với rifampicin, làm giảm nồng độ thuốc tránh thai.
- Sự giảm hiệu quả điều trị của theophylin ở người nghiện thuốc lá.

+ Các tương tác do ức chế men gan.

Chất cảm ứng	Chất ức chế
– Barbiturat – Diazepam – Cloralhydrat – Meproamat – Phenytoin – Carbamazepin – Glutethimid – Primidon – Spironolacton – Griseofulvin – Rifampicin	– Allopurinol – IMAO – Cimetidin – Macrolid – Quinolon – Metronidazol – Cloramphenicol – Miconazol – INH – Valproic acid – Diltiazem – Verapamil

Những thuốc nằm trong cột 2 gây ức chế men gan làm tăng nồng độ của thuốc phối hợp.

Ví dụ:

- Cimetidin làm tăng nồng độ của nifedipin.
- Erythromycin làm tăng nồng độ của theophyllin.

d. Thay đổi bài xuất thuốc qua thận:

Các thuốc bị ảnh hưởng nhiều là những thuốc bài xuất chủ yếu qua thận ở dạng còn hoạt tính. Sự phối hợp thuốc có thể làm thay đổi quá trình bài xuất thuốc qua thận theo cơ chế:

+ Thay đổi PH nước tiểu.

- Các antacid (NaHCO_3 , maalox, phosphalugel ...), các thuốc giảm tiết HCl ở dạ dày (omeprazol, famotidin ...) gây kiềm hóa nước tiểu, hậu quả:
 - . Làm tăng thải trừ các thuốc acid yếu như barbiturate, salicylat ... dẫn tới giảm tác dụng.
 - . Làm giảm thải trừ các thuốc là base yếu như alcaloid (quinidin, theophyllin ...) dẫn đến tích lũy, ngộ độc.
- Vitamin C liều cao ($>2\text{g}$) gây acid hóa nước tiểu làm tăng thải trừ các thuốc là các base yếu, làm giảm thải trừ các thuốc là các acid yếu.

+ Cạnh tranh chất mang với các thuốc thải trừ qua ống thận theo cơ chế vận chuyển tích cực → giảm bài tiết thuốc.

Ví dụ:

Dùng probenecid để kéo dài $t_{1/2}$ của ampicilin, penicilin G. Nhưng không dùng để kéo dài $t_{1/2}$ của cephalosporin vì gây suy thận.

B. TƯƠNG TÁC THUỐC – THỨC ĂN – ĐỒ UỐNG:

1. Tương tác thuốc với đồ uống:

Trong mọi trường hợp, nước là đồ uống thích hợp cho mọi loại thuốc vì không xảy ra tương kỵ khi hòa tan thuốc.

+ Ưu điểm của việc dùng nước để uống thuốc:

- Nước làm thuốc dễ trôi từ thực quản xuống dạ dày, tránh sự đọng hoạt chất tại thành thực quản gây kích ứng và gây loét của 1 số thuốc như quinin, erythromycin, doxycyclin, sắt, aspirin
- Nước hòa tan thuốc giúp thuốc khuếch tán khắp bề mặt ống tiêu hóa để hấp thu.
- Lượng nước nhiều sẽ giúp thuốc bài xuất nhanh qua thận → giảm độc tính nhiều loại thuốc như cyclophosphamid, hoặc giảm tác dụng phụ tạo sỏi của sulfamid.
- Nói chung cần 100-200ml nước để uống thuốc, ngoại lệ 1 số thuốc chỉ cần 30-50ml để uống:
 - . Thuốc tẩy sán niclosamid → cần tạo nồng độ thuốc đậm đặc quanh thân sán.
 - . Antacid → cần tạo bột sánh giữ lâu trong dạ dày để tăng tác dụng trung hòa acid.
 - . Viên bao tan trong ruột, viên giải phóng chậm: nếu uống nhiều nước thuốc có thể bị chuyển quá nhanh ra ngoài trước khi được hấp thu.

+ Những loại đồ uống nên tránh:

- Nước hoa quả, nước khoáng kiềm, nước ngọt có gas:

Có thể làm hỏng thuốc hoặc gây hấp thu quá nhanh.

- Sữa:

Bản chất của sữa là caseinat calci có thể tạo phức với thuốc như tetracyclin. Các lipid trong sữa có thể hòa tan và giữ thuốc trong đó, protein trong sữa có thể liên kết với 1 số thuốc. Tất cả các quá trình này đều cản trở hấp thu thuốc.

- Cà phê, chè:

Tanin trong chè có thể gây tua nhiều loại thuốc chứa sắt hoặc alcaloid. Cafein trong cà phê làm tăng hòa tan 1 số thuốc như ergotamin nhưng lại cản trở hấp thu thuốc liệt thần.

- Rượu:

. Rượu và các thuốc tác dụng lên hệ thần kinh trung ương:

Các benzodiazepin khi uống cùng rượu sẽ gây thay đổi tâm tính rất mạnh ở liều thường dùng mà nếu dùng đơn độc phải ở liều rất cao.

Rượu ảnh hưởng nhiều đến tác dụng điều trị của nhóm thuốc chống trầm cảm, thuốc ngủ, thuốc chống động kinh.

. Rượu và thuốc giảm đau không steroid:

Làm tăng tác dụng phụ trên đường tiêu hóa (viêm, loét, chảy máu).

. Rượu với paracetamol:

Làm tăng nguy cơ viêm gan.

. Rượu và thuốc kháng histamin:

Thuốc kháng H_1 khi uống cùng rượu sẽ ức chế thần kinh trung ương quá mức ở liều thấp.

Thuốc kháng H_2 ức chế men gan $\rightarrow$ làm chậm chuyển hóa rượu.

. Rượu và thuốc cao huyết áp:

Gây tụt huyết áp do tác dụng giãn mạch ngoại vi của rượu.

. Rượu là dung môi tốt cho thuốc có hệ số mỡ/nước cao (như thuốc chẹn β) làm cho thuốc hấp thu quá nhanh,

. Rượu và thuốc đái tháo đường:

Nguy cơ gây hạ đường huyết do tác dụng hợp đồng lên chuyển hóa glucose.

Một số sulfamid như tolbutamid khi uống cùng rượu sẽ gây phản ứng antabuse (sợ rượu).

. Rượu và thuốc kháng khuẩn:

Một số kháng sinh khi dùng với rượu sẽ gây phản ứng antabuse như cephalosporin, isoniazid, metronidazol

2. Ảnh hưởng của thức ăn đến thuốc:

+ Thức ăn làm thay đổi thời gian rỗng của dạ dày:

Nếu uống thuốc lúc đói thuốc chỉ lưu lại dạ dày 10 – 30 phút rồi được tổng ngay xuống ruột. Nếu uống lúc no thuốc sẽ lưu lại dạ dày 1 – 4 giờ gây ảnh hưởng đến sinh khả dụng:

- Các thuốc kém tan như propoxyphen sẽ chuyển thành dạng tan tốt hơn trước khi chuyển xuống ruột để hấp thu.

- Các thuốc kém bền trong môi trường acid như ampicilin, erythromycin, lincomycin ... sẽ bị phân hủy nhiều, giảm sinh khả dụng.
- Với dạng viên bao tan ở ruột, viên giải phóng chậm thì việc ở dạ dày lâu có thể làm vỡ màng bao viên vì thế nên uống thuốc này xa bữa ăn (trước ăn 1 giờ, sau ăn 2 giờ).

+ Thức ăn cản trở di chuyển thuốc trong lòng ruột:

Lợi dụng: các thuốc giải phóng chậm, thuốc cần tác dụng tại chỗ trong lòng ruột nên uống sau khi ăn 1 giờ.

+ Thức ăn kích thích tiết mật

Rất lợi để hấp thu các thuốc tan trong mỡ như griseofulvin, vitamin A, D, E, K.

+ Thức ăn hoạt hóa hệ thống men vận chuyển các chất qua thành ruột

Nhờ đó sự hấp thu các thuốc có bản chất là các hợp phần dinh dưỡng như vitamin, glucose, acid amin, muối khoáng sẽ dễ dàng hơn.

+ Ảnh hưởng của các hợp phần thức ăn đến sự hấp thu thuốc:

Bữa ăn quá nhiều chất béo, đường, mặn hoặc chua đều làm chậm sự di chuyển của khối thức ăn từ dạ dày xuống ruột.

+ Các dạng thuốc rắn, thuốc có độ tan thấp bị ảnh hưởng bởi thức ăn nhiều hơn các dạng thuốc lỏng.

Ví dụ:

Aspirin viên nén uống vào bữa ăn sẽ giảm sinh khả dụng 50%, trong khi đó aspirin sủi bọt không bị thức ăn cản trở hấp thu.

+ Phân biệt khái niệm: giảm hấp thu và chậm hấp thu.

- Giảm hấp thu:

Tổng lượng thuốc vào máu nếu uống cùng bữa ăn sẽ giảm so với uống cách xa bữa ăn. Trường hợp này nên uống xa bữa ăn.

- Chậm hấp thu:

Thời gian thuốc đạt nồng độ tối đa trong máu nếu uống cùng bữa ăn sẽ dài hơn uống xa bữa ăn, nhưng tổng lượng thuốc vào máu là bằng nhau. Ví dụ:

Sulfamid, amoxicilin, digoxin Trường hợp này nên uống vào bữa ăn để tránh kích ứng đường tiêu hóa.

C. HƯỚNG DẪN THỜI GIAN UỐNG THUỐC HỢP LÝ

1. Những yếu tố quyết định thời điểm uống thuốc:

+ Mục đích dùng thuốc.

Ví dụ:

- Thuốc ngủ uống vào buổi tối trước khi đi ngủ.
- Thuốc hạ sốt giảm đau uống khi có sốt, có đau.

+ Dược lý thời khắc.

Ví dụ:

Corticoid nên uống vào 6 – 8 giờ vì đây là thời điểm nồng độ hydrocortison trong máu cao nhất. Uống lúc này không phá vỡ nhịp sinh lý hoạt động của tuyến thượng thận, ít gây ức chế trục dưới đồi – yên – thượng thận,

+ Tương tác thuốc – thức ăn.

Những thuốc bị thức ăn làm giảm hấp thu sẽ uống xa bữa ăn. Những thuốc không ảnh hưởng bởi thức ăn nên uống khi ăn để giảm kích ứng. Các thuốc được thức ăn làm tăng hấp thu cũng uống vào bữa ăn. Tuy nhiên, nếu tốc độ hấp thu nhanh quá gây độc tính thì uống xa bữa ăn.

+ Tương tác thuốc – thuốc.

Những thuốc uống cùng nhau gây cản trở hấp thu lẫn nhau thì phải uống cách nhau ít nhất 2 giờ. Thuốc nào cần hấp thu phải được uống trước.

Ví dụ:

Khi uống lincomycin cùng smecta, phải uống lincomycin trước, 2 giờ sau mới được uống smecta.

2. Lựa chọn thời điểm để uống thuốc:

+ Uống vào bữa ăn.

- Những thuốc kích ứng mạnh đường tiêu hóa như doxycyclin, KS nhóm quinolon, muối kali ... những thuốc này thức ăn không làm giảm hấp thu. Nếu thuốc kích ứng đường tiêu hóa nhưng lại bị thức ăn làm giảm hấp thu thì vẫn uống vào bữa ăn nhưng chuyển thuốc thành dạng lỏng.

- Những thuốc hấp thu quá nhanh lúc đói như levodopa, diazepam.
- Những thuốc được thức ăn làm tăng hấp thu như vitamin, muối khoáng, một số KS chống nấm (ketoconazol).

+ Uống cách xa bữa ăn.

- Các thuốc bị giảm hấp thu do thức ăn như lincomycin.
- Viên bao tan trong ruột như aspirin PH 8.
- Các thuốc kém bền trong môi trường acid như erythromycin, ampicilin.

+ Uống vào thời điểm tùy ý.

Thuộc nhóm này là các thuốc không bị giảm hấp thu do thức ăn.

Bảng hướng dẫn thời gian uống thuốc

Tên quốc tế	Thời gian uống thuốc			Đồ uống cần tránh	Nên uống nhiều nước	Lưu ý khác
	xa bữa ăn	lúc ăn	tùy ý			
Amoxicilin	□				+	
Ampicilin	●				+	
Oxacilin	●					
Penicilin V – K	●				+	
Pivmecilinam		□		sữa, alcol		
Amoxicilin + A.Clavulanic		□		sữa		
Cefaclor	□					
Cefalexin	□			sữa, alcol		
Cefadroxil		□				
Cefradin	□			alcol		
Tất cả tetracylin thế hệ 1	●			sữa		Khoảng cách 2 – 3 giờ giữa thuốc và thức ăn có sữa
Doxycylin		●		sữa		Không uống thuốc ở tư thế nằm
Mynocyclin		●		sữa		

Tên quốc tế	Thời gian uống thuốc			Đồ uống cần tránh	Nên uống nhiều nước	Lưu ý khác
Erythromycin ethylsuccinat			□	nước quả	+	Kích ứng đường tiêu hóa
Erythromycin propionat	□			nước quả	+	
Josamycin	□					
Spiramycin			□			
Clindamycin			□	nước soda		Không uống ở tư thế nằm
Lincomycin	●			nước soda		
Cloramphenicol			□	alcol		
Co-trimoxazol		□				
Acid nalidixic		□				Không uống về đêm vì gây mất ngủ
Acid oxolinic		□				
Acid pipemidic		□				
Peflacin		□				
Rosoxacin	□					Uống trước khi đi ngủ để giảm tác dụng phụ
Ethambutol	□					Tất cả thuốc chống lao uống cùng một lúc vào buổi sáng lúc đói
Isoniazid	●			alcol	Tránh thức ăn có tyramin	
Rifampicin	●					
Amphotericin B	●					
Griseofulvin		●		alcol		Thức ăn mỡ làm dễ hấp thu
Ketoconazol		□		alcol	nhiều nước quả	
Metronidazol Cloroquin		□		alcol		
Chống đông máu AVK	vào một giờ cố định			alcol		Tránh thức ăn giàu vitamin K
Hydralazin		●		alcol		
Prazosin			□	alcol		

Tên quốc tế	Thời gian uống thuốc			Đồ uống cần tránh	Nên uống nhiều nước	Lưu ý khác
Captopril	□			alcol		
Enalapril			□	alcol		
Ramipril			□	alcol		
Atenolol	□			alcol		
Bisoprolol			□	alcol		Buổi sáng
Celiprolol	□			alcol		Trước bữa điếm tâm
Labetalol		□		alcol		Sau khi ăn
Nadolol				alcol		
Propranolol		□		alcol		Dạng LP uống vào buổi sáng
Sotalol	□			alcol		
Oxprenolol	□			alcol		
Acebutol			□	alcol		
Hydrochlorothiazid	□					Tác dụng tốt vào buổi sáng
Furosemid			□			
Amilorid	●					
Carbamazepin		●		alcol	Không được uống nhiều nước	Luôn uống vào một giờ nhất định so với bữa ăn
Phenytoin		●		alcol		
Valproat Na	●			soda		
Lithi			□	alcol	Giữ chế độ muối Na hằng định	
L-dopa		□		alcol		
D/c sulfonylure	□			alcol, nước ngọt		
D/c biguanid		●		alcol, nước ngọt		

Tên quốc tế	Thời gian uống thuốc			Đồ uống cần tránh	Nên uống nhiều nước	Lưu ý khác
Corticoid			□	nước ngọt		Uống vào buổi sáng (phần lớn)
L-thyroxin	□					
Antacids	●			alcol		Uống 1 giờ 30 phút sau khi ăn hoặc lúc đau
Kháng H ₂	□			cafe		Có thể uống một liều duy nhất trước khi ngủ
Sucralfat	●					Uống 1 giờ trước bữa ăn
Aspirin		●		alcol		Tác dụng dao động theo thời điểm uống
Paracetamol	□			alcol, nước quả		
Propoxyphen		□		alcol		
Theophylin	□	□		sữa		Tác dụng tốt vào buổi sáng
Theophylin LP	□					Như trên, nhưng thường uống đêm để bảo vệ giấc ngủ
Thuốc chống ung thư	□					Không nhai hoặc phá vỡ viên
Vitamin + muối khoáng		●				

Ghi chú:

- : Bắt buộc tuân thủ
- : Có thể thay đổi thời điểm uống

BÀI 4: CẢNH GIÁC THUỐC (4T)

1. Phản ứng bất lợi của thuốc (adverse drug reaction – ADR)

a. Định nghĩa:

Phản ứng bất lợi của thuốc là 1 phản ứng độc hại, xuất hiện ở liều thường dùng cho người để phòng bệnh, chẩn đoán hoặc chữa bệnh hoặc làm thay đổi một chức năng sinh lý.

Định nghĩa này không bao gồm những phản ứng do dùng sai thuốc, dùng sai liều. Yếu tố đáp ứng cá thể là quan trọng

b. Phân loại:

+ Theo tần suất:

- Thường gặp $ADR > 1/100$.
- Ít gặp $1/1000 < ADR < 1/100$.
- Hiếm gặp $ADR < 1/1000$.

+ Theo mức độ nặng nhẹ:

- Nhẹ: không cần điều trị, thời gian nằm viện không kéo dài.
- Trung bình: cần thay đổi trong điều trị, kéo dài thời gian nằm viện ít nhất 1 ngày.
- Nặng: đe dọa tính mạng, cần chăm sóc tích cực.
- Tử vong: trực tiếp hoặc gián tiếp liên quan đến tử vong.

+ Theo type:

- Type A:

- . Tiên lượng được.
- . Thường phụ thuộc liều dùng.
- . Là tác dụng dược lý quá mức hoặc tác dụng dược lý ở một vị trí khác.
- . Là tác dụng dược lý khác

Ví dụ:

- . Là tác dụng dược lý quá mức: chảy máu khi dùng thuốc chống đông máu, hạ đường huyết khi dùng thuốc hạ đường huyết.

- . Là tác dụng dược lý ở vị trí khác: tác dụng trên hệ tiêu hóa của các NSAIDs.
- . Là tác dụng dược lý khác, không phải tác dụng điều trị: các thuốc chống trầm cảm 3 vòng thể hiện tác dụng kháng M, tác dụng kháng androgen của cimetidin.

- Type B:

- . Không tiên lượng được.
- . Không phụ thuộc liều dùng
- . Không liên quan đến tác dụng dược lý đã biết của thuốc.
- . Thường có liên quan đến các yếu tố di truyền, miễn dịch, u bướu, quái thai.

Ví dụ:

Dị ứng thuốc là ADR type B vì không tiên lượng được và không phụ thuộc liều dùng, không liên quan đến tác dụng dược lý của thuốc.

Bảng so sánh giữa Type A và Type B

So sánh	Type A	Type B
Tiên lượng	Có	Không
Phụ thuộc liều	Có	Không
Tính chất	Tác dụng dược lý quá mức hay ở cơ quan khác	Liên quan tới yếu tố di truyền, miễn dịch, gây quái thai, u bướu
Tỷ lệ tử vong	Thấp	cao
Tỷ lệ mắc	Cao	Thấp
Hướng giải quyết	Điều chỉnh liều	Ngưng thuốc

c. Những yếu tố liên quan đến sự phát sinh ADR:

+ Yếu tố thuộc về bệnh nhân:

- Tuổi:

Trẻ sơ sinh và người cao tuổi đều có nguy cơ mắc cao.

- . Người cao tuổi: mắc ADR cao hơn do:

Lạm dụng thuốc.

Thay ðổi ðược ðộng học, ðược lực học do giảm chức năng các cơ quan.

Thường mắc nhiều bệnh, dùng nhiều thuốc nên dễ gặp tương tác.

. Trẻ sơ sinh: nguy cơ mắc cao vì chuyển hóa, thải trừ thuốc kém: các thuốc hay gây ðộc là morphin, barbiturate, sulfonamid, vitamin K, cloramphenicol.

- Giới tính:

Nói chung không có sự khác biệt giữa hai giới, tuy nhiên 1 số ADR hay gặp ở nữ hơn nam:

. Digoxin, heparin, captopril gây ðộc cho nữ nhiều hơn nam.

. Thiếu máu bất sản do cloramphenicol ở nữ nhiều hơn nam.

- Gen và chủng tộc:

Những người thiếu G6PD khi dùng thuốc có tính oxy hóa thì có thể bị thiếu máu, tan máu.

- Bệnh mắc kèm có thể phát sinh ADR:

. ðiếc khi dùng KS aminosid ở người bất thường thính giác; chảy máu do dùng warfarin, heparin ở người thiếu yếu tố ðông máu.

. Bệnh gan, thận có nguy cơ bị ADR của thuốc thải trừ dạng còn nguyên hoạt tính qua các cơ quan này,

- Tiền sử dị ứng:

Tiền sử dị ứng với 1 thuốc cũng có thể dị ứng với 1 thuốc khác có cấu trúc tương tự.

Ví dụ:

Dị ứng với penicilin cũng có thể dị ứng chéo với cephalosporin.

+ Yếu tố thuộc về thuốc:

- ðặc tính của thuốc:

. Ảnh hưởng của dạng thuốc:

B₁, B₁₂, C tiêm tĩnh mạch có thể gây sốc phản vệ nhưng uống thì không.

Theophyllin dùng dạng viên ðạn dễ gây co giật ở trẻ nhưng uống thì không.

. Ảnh hưởng của kỹ thuật bào chế.

Kích thước tiểu phân, hàm lượng thuốc, tá dược ... có thể thay đổi tốc độ hấp thu hoạt chất gây ADR type A.

. Ảnh hưởng của chất lượng sản phẩm.

Một số sản phẩm phân hủy của thuốc có thể gây ADR.

Ví dụ:

Sản phẩm phân hủy của tetracyclin gây hội chứng fanconi.

- Tương tác thuốc:

Tương tác thuốc có thể làm thay đổi dược động học hoặc thay đổi dược lực học của thuốc và gây ra các ADR.

- Liệu trình điều trị kéo dài:

Nhiều ADR ít xuất hiện khi dùng thuốc trong thời gian ngắn nhưng tỷ lệ tăng lên khi dùng dài ngày.

Ví dụ:

Xuất huyết tiêu hóa do dùng các NSAIDs hoặc corticoid kéo dài.

d. Biện pháp hạn chế ADR:

+ Hạn chế số thuốc dùng.

- Chỉ kê đơn các thuốc thật sự cần thiết.
- Nếu bệnh nhân đang dùng đồng thời quá nhiều thuốc thì nên tạm ngừng những thuốc chưa thật sự cần thiết. Cần đánh giá có tương tác bất lợi không.
- Hỏi bệnh nhân về những thuốc bệnh nhân tự dùng.

+ Nắm vững thông tin về thuốc đang dùng cho bệnh nhân.

- Hiểu rõ tác dụng dược lý, tương tác, dược động học và ADR của thuốc. Chỉ kê đơn những thuốc đã biết đầy đủ thông tin.
- Thường xuyên tham khảo, cập nhật các thông tin về thuốc

+ Nắm vững thông tin về các đối tượng bệnh nhân có nguy cơ cao.

Trẻ em, người già, có cơ địa dị ứng, bệnh gan, thận, bất thường về gen.

+ Theo dõi sát bệnh nhân, phát hiện sớm ADR và xử trí kịp thời.

e. Báo cáo ADR:

+ Sự cần thiết phải báo cáo ADR.

Các thông tin về thuốc không thể ghi nhận tất cả các ADR do:

- Các thử nghiệm trên động vật không đủ để áp dụng trên người.
- Bệnh nhân thử nghiệm được lựa chọn với số lượng hạn chế, điều kiện thử nghiệm khác biệt với lâm sàng, thời gian thử nghiệm ngắn, do đó chưa phản ánh đầy đủ ADR của thuốc.
- Tại thời điểm lưu hành thuốc, số người sử dụng thuốc chưa đủ lớn, khó phát hiện ADR tần suất thấp.

+ Vai trò của các báo cáo ADR.

- Cung cấp thông tin giúp thu hồi thuốc có độc tính cao như thu hồi thalidomid, terfenadin
- Thay đổi thông tin trên nhãn sau khi nhận thông tin mới về ADR.

Ví dụ:

- . Losartan được lưu hành ở Mỹ năm 1995, sau khi thuốc lưu hành, thông tin ghi nhãn bổ sung thêm: viêm mạch, dị ứng, sốc phản vệ.
- . Levofloxacin lưu hành ở Mỹ năm 1997 đến tháng 2/2000 thông tin ghi trên nhãn bổ sung thêm: gây xoắn đỉnh.

+ Vai trò của nhân viên y tế trong việc báo cáo ADR.

Cán bộ y tế là người có điều kiện tốt nhất để báo cáo ADR. Tất cả những người tham gia chăm sóc sức khỏe nhân dân như bác sĩ, nha sĩ, dược sĩ, y sĩ, y tá, điều dưỡng phải có trách nhiệm báo cáo ADR.

+ Những ADR (hoặc nghi ADR) cần báo cáo.

- Đối với thuốc mới được đưa ra thị trường (chưa quá 5 năm) phải báo cáo mọi phản ứng đáng ngờ.
- Đối với thuốc đã được nghiên cứu đầy đủ: báo cáo tất cả các ADR chưa được ghi nhận.
- Báo cáo khi thấy 1 ADR nào đó xuất hiện ngày càng nhiều.
- Báo cáo tất cả các ADR nghi ngờ liên quan đến tương tác thuốc – thuốc, thuốc – thức ăn, thuốc – thực phẩm bổ sung.
- Báo cáo ADR liên quan đến lạm dụng thuốc, dùng quá liều.
- Báo cáo ADR do dùng thuốc cho phụ nữ có thai, cho con bú, ngừng thuốc.
- Báo cáo khi thuốc không có hiệu quả hoặc nghi ngờ có sai sót về sản phẩm.

+ Cách báo cáo ADR.

Mẫu báo cáo do trung tâm ADR quốc gia hoặc trung tâm cảnh giác thuốc phát hành gồm 4 phần:

- Thông tin bệnh nhân:

- . Họ, tên, địa chỉ.
- . Tuổi.
- . Giới tính.
- . Trọng lượng cơ thể.

- Thông tin về ADR:

- . Miêu tả sự cố.
- . Thời gian xảy ra sự cố.
- . Thời gian làm báo cáo.
- . Các kết quả xét nghiệm liên quan đến sự cố (nếu có).
- . Thông tin khác (lịch sử dùng thuốc, tiền sử bệnh ...) có liên quan.
- . Hậu quả của ADR trên bệnh nhân.

- Thông tin về dược phẩm:

- . Tên thuốc (tên quốc tế, biệt dược).
- . Liều dùng, số lần dùng, đường dùng.
- . Ngày bắt đầu điều trị.
- . Lý do dùng thuốc.
- . Kết quả sau khi ngừng dùng thuốc hoặc giảm liều.
- . Số lô.
- . Hạn dùng.
- . Sự cố xuất hiện sau khi tái sử dụng thuốc đó.
- . Các thuốc khác dùng kèm và thời gian dùng các thuốc này.

- Thông tin về người báo cáo:

- . Họ và tên, địa chỉ và số điện thoại.
- . Nghề nghiệp chuyên môn.

Các báo cáo cần gửi đến trung tâm ADR quốc gia hoặc nhà sản xuất dược phẩm đó.

2. Cảnh giác thuốc:

a. Khái niệm về cảnh giác thuốc:

+ Định nghĩa:

Cảnh giác thuốc là một khoa học và những hoạt động liên quan đến việc phát hiện, đánh giá, xử lý và ngăn ngừa phản ứng bất lợi hoặc bất kỳ sự cố nào liên quan đến thuốc.

Phạm vi của cảnh giác thuốc bao gồm ADR và:

- Ngộ độc thuốc.
- Lạm dụng hoặc dùng sai thuốc.
- Tương tác bất lợi

+ Mục tiêu của hoạt động cảnh giác thuốc:

- Phát hiện sớm ADR hoặc tương tác chưa biết.
- Phát hiện sự thay đổi tần suất của ADR đã biết.
- Xác định cơ chế của ADR
- Đánh giá chỉ số lợi ích/nguy cơ, phổ biến những thông tin cần thiết giúp kê đơn và quản lý thuốc.

b. Một số lĩnh vực ưu tiên của cảnh giác thuốc:

+ Phát hiện các ADR.

+ Đánh giá ADR.

+ Dự phòng ADR:

- Cung cấp các thuốc có hiệu quả và an toàn trong điều trị các bệnh thường gặp.
- Tăng cường nhận thức về an toàn thuốc và sử dụng thuốc hợp lý đối với các nhân viên y tế. Cung cấp thông tin thuốc chính xác cho các nhân viên y tế.
- Kết hợp hoạt động của cảnh giác thuốc với chính sách thuốc quốc gia và các chương trình y tế (Ví dụ: các hướng dẫn điều trị chuẩn, danh mục thuốc thiết yếu ...).
- Đưa cảnh giác thuốc vào thực hành lâm sàng và đào tạo y – dược khoa.

c. Vai trò và nhiệm vụ của tổ chức và cá nhân để thực hiện cảnh giác thuốc:

+ Trung tâm cảnh giác thuốc (trung tâm ADR) quốc gia:

- Thu thập và phân tích các báo cáo về ADR.
- Cảnh báo thầy thuốc kê đơn, các nhà sản xuất dược phẩm và cộng đồng biết về ADR mới.

+ Cơ quan quản lý thuốc:

Theo dõi sát các ADR qua đó đưa ra các biện pháp quản lý như thu hồi, hạn chế sử dụng hoặc bổ sung thông tin ghi nhãn.

Giám sát hoạt động quảng cáo thuốc, tuyên truyền về an toàn thuốc cho nhân viên y tế và người bệnh.

+ Bệnh viện, viện nghiên cứu, cơ sở đào tạo:

- Thiết lập hệ thống giám sát ADR và các sai sót trong trị liệu tại các khoa, phòng khám, phòng cấp cứu và điều trị.
- Nghiên cứu để xác định ADR của thuốc sau khi lưu hành.
- Giảng dạy, đào tạo, xây dựng chính sách về an toàn thuốc.

+ Cán bộ y tế:

Báo cáo ADR cho các tổ chức, cơ quan có thẩm quyền.

+ Nhà sản xuất dược phẩm:

Có trách nhiệm cao nhất đối với độ an toàn của thuốc.

*

* *

BÀI 5: THÔNG TIN VỀ THUỐC (2T)

1. Phân loại thông tin thuốc:

a. Phân loại thông tin theo đối tượng thông tin:

+ Thông tin cho cán bộ y tế.

- Cho cá nhân:
 - . Thầy thuốc kê đơn.
 - . Y tá, điều dưỡng.
 - . Dược sĩ bệnh viện, cửa hàng.
 - . Người bán thuốc.
- Cho tổ chức:
 - . Hội đồng thuốc và điều trị.
 - . Bảo hiểm y tế.

+ Thông tin cho người sử dụng:

- Bệnh nhân, người dùng thuốc.
- Nhân dân, người tiêu dùng thuốc.

b. Phân loại thông tin theo nội dung của thông tin:

- + Thông tin về đặc tính dược lý của thuốc (đặc tính dược động học và dược lực học)
- + Thông tin về điều trị (chỉ định, cách dùng, liều dùng).
- + Thông tin về ADR.
- + Thông tin về nhà sản xuất, giá cả.
- +

c. Phân loại thông tin theo nguồn thông tin:

+ Nguồn thông tin loại I:

Là công trình gốc được đăng tải đầy đủ trên các tạp chí hoặc trên mạng internet, gồm các báo cáo chuyên môn, luận văn tốt nghiệp của sinh viên, sổ tay phòng thí nghiệm Các thông tin này thường do tác giả công bố các kết quả nghiên cứu của mình.

+ Nguồn thông tin loại II:

Bao gồm hệ thống mục lục hoặc các bài tóm tắt các thông tin thuộc nguồn thông tin thứ I. Nguồn thông tin này thường được lưu trữ trong CD-ROM hoặc đưa lên internet.

+ Nguồn thông tin loại III:

Được xây dựng bằng cách tổng hợp, khái quát các thông tin từ 2 nguồn thông tin trên. Nguồn thông tin loại III thường dưới dạng sách giáo khoa, các bản hướng dẫn điều trị chuẩn Người sử dụng phần lớn khai thác nguồn thông tin này vì nó ngắn gọn, súc tích và độ khái quát hóa cao.

2. Yêu cầu và nội dung của thông tin thuốc:

a. Yêu cầu:

- + Khách quan.
- + Chính xác.
- + Trung thực.
- + Mang tính khoa học.
- + Rõ ràng.

b. Nội dung:

+ Thông tin thuốc cho cán bộ y tế.

Cần cung cấp mọi thông tin liên quan giúp cho việc kê đơn điều trị hợp lý, an toàn gồm:

- Các thông tin về các cách phân loại thuốc (danh mục thuốc thiết yếu, thuốc không cần đơn – OTC, thuốc phải có đơn, danh mục các tên thuốc gốc, tên thương mại, thuốc được phép lưu hành).
- Cơ chế tác dụng thuốc.
- Đặc tính dược động học (hấp thu, phân bố, chuyển hóa, thải trừ).
- Chỉ định, chống chỉ định.

- Cách dùng, liều dùng.
- Các ADR.
- Độc tính, biểu hiện ngộ độc, xử trí.
- Tương tác (thuốc với thuốc, thuốc với thức ăn, thuốc với nước uống).
- Giá cả.

Trên đây là những thông tin “tĩnh”. Ngoài ra còn có các thông tin “động” như hiệu quả và độ an toàn của các thuốc mới, so sánh các thuốc khác nhau về mọi phương diện như hiệu quả, độ an toàn, tính kinh tế ..., cập nhật các phác đồ điều trị.

+ Thông tin thuốc cho bệnh nhân gồm:

- Tên thuốc (tên gốc, tên biệt dược).
- Tác dụng.
- Dạng dùng, liều dùng, cách dùng.
- Hướng dẫn sử dụng các dạng bào chế đặc biệt.
- Tác dụng phụ, cách xử trí.
- Tương tác thuốc (thuốc – thuốc, thuốc – thức ăn, thuốc – nước uống).
- Cách bảo quản lượng thuốc đã mua, được cấp.

3. Kỹ năng thông tin thuốc cho bệnh nhân:

Để thông tin thuốc cho bệnh nhân, ngoài kiến thức chuyên môn tốt người dược sĩ cần có các kỹ năng sau:

+ Phải nắm vững tinh thần:

- Vì sức khỏe bệnh nhân.
- Không làm phiền bệnh nhân.

+ Thái độ, tác phong, ứng xử:

- Ngôn từ đơn giản, rõ ràng, dễ hiểu, tránh dùng thuật ngữ khoa học, tiếng địa phương.
- Thái độ nhẹ nhàng, ân cần, quan tâm.
- Ăn mặc gọn gàng, nghiêm túc, tránh diêm dúa.
- Nên có địa điểm nói chuyện riêng biệt.

- Quan tâm đến hoàn cảnh gia đình bệnh nhân, nhưng tránh đi sâu vào những điều thầm kín bệnh nhân không tự nguyện nói ra.

*
* *

BÀI 6: MỘT SỐ CHỈ SỐ XÉT NGHIỆM LÂM SÀNG (4T)

Xét nghiệm lâm sàng bao gồm các lĩnh vực sinh hóa, huyết học, miễn dịch, vi trùng, ký sinh trùng, virus là công cụ không thể thiếu giúp thầy thuốc chẩn đoán, điều trị và theo dõi tiến triển của bệnh. Ngoài ra còn giúp sử dụng thuốc hợp lý, an toàn, phát hiện kịp thời tác dụng phụ.

1. Hệ thống SI trong y học:

Hệ thống SI là hệ thống đơn vị quốc tế gồm 7 đơn vị cơ sở: mét, kilôgam, giây, mol (lượng chất), kelvin (nhiệt độ), ampe và candela (cường độ ánh sáng). Các đơn vị dẫn xuất là: newton (N) – lực, pascal (Pa) – áp suất, joule (J) – công hoặc năng lượng, hertz (Hz) – tần số.

Những tiếp đầu ngữ thông dụng:

Tiếp đầu ngữ	Ký hiệu	Hệ số
Kilo	k	10^3
Mega	M	10^6
Giga	G	10^9
Mili	m	10^{-3}
Micro	μ	10^{-6}
Nano	n	10^{-9}

Pico	p	10^{-12}
Femto	f	10^{-15}

Công thức chuyển đổi:

X (đơn vị cũ) $\times$ Hệ số chuyển đổi = Y (đơn vị SI).

Bảng trị số quy chiếu về sinh hóa của máu:

Xét nghiệm	Trị số quy chiếu		Hệ số chuyển đổi
	Đơn vị cũ	Đơn vị mới	
Acid uric	2,0-7,0 mg/dl	120-420 μ mol/l	59,48
Alanin amino transferase (ALAT, GPT)	0-35 U/I	0-0,58 μ kat/l	0,01667
Albumin	4,0-5,0 g/dl	40-50 g/l	10
Aspartat amino transferase (ASAT, GOT)	0-35 U/I	0-0,58 μ kat/l	0,01667
Bilirubin toàn phần	0,1-1,0 mg/dl	2-18 μ mol/l	17,10
Bilirubin trực tiếp	0-0,2 mg/dl	0-4 μ mol/l	17,10
Calci	8,8-10,3 mg/dl	2,20-2,58 mmol/l	0,2495
Cholesterol toàn phần	160-180 mg/dl	4,1-4,6 mmol/l	0,02586
Cholesterol LDL	50-130 mg/dl	1,30-3,30 mmol/l	0,02586
Cholesterol HDL	30-70 mg/dl	0,8-1,80 mmol/l	0,02586
CO ₂ toàn phần	22-28 mEq/l	22-28 mmol/l	1
Clorua	95-105 mEq/l	95-105 mmol/l	1
Creatinin kinase (CK)	0-130 U/I	0-2,16 μ kat/l	0,01667

Creatinin	0,6-1,2 mg/dl	50-110 µmol/l	88,40
Hệ số thanh thải creatinin	75-125 ml/phút	1,24-2,08 ml/s	0,01667
Globulin	2,3-3,5 g/dl	23-35g/l	10
Glucose	70-110 mg/dl	3,9-6,1 mmol/l	0,05551
Kali	3,5-5,0 mEq/l	3,5-5,0 mmol/l	1
Lactat dehydrogenase	50-150 U/l	0,82-2,66 µkat/l	0,01667
Natri	135-147 mEq/l	135-147 mmol/l	1
Osmol* (áp suất thẩm thấu của huyết tương)		280-300 mOsm/kg	
Phosphat	2,5-5,0 mg/dl	0,80-1,60 mmol/l	0,3229
Phosphatase acid	0-5,5 U/l	0-90 nkat/l	16,67
Phosphatase kiềm	30-120 U/l	0,5-2,0 µkat/l	0,01667
Protein toàn phần	6,0-8,0 g/d;	60-80 g/l	10
Transaminase (GOT)	xem ASAT		
Transaminase (GPT)	xem ALAT		
Triglycerid	< 160 mg/dl	<1,80 mmol/l	0,01129
Urê	20-40 mg/dl	3,3-6,6 mmol/l	0,165

Osmol*: osmolalite plasmatique – áp suất thẩm thấu của huyết tương

2. Một số xét nghiệm sinh hóa máu:

a. Creatinin huyết tương:

+ Đặc điểm:

- Creatin được tổng hợp ở gan rồi được máu vận chuyển đến cơ. Tại tế bào cơ creatin gắn phosphat tạo thành phosphocreatin. Khi tế bào cơ cần năng lượng, nhờ xúc tác của creatinkinase, phosphocreatin chuyển thành creatin giải phóng

năng lượng. Trong quá trình này một phần creatin chuyển thành creatinin. Đây là một sản phẩm cặn bã, không được sử dụng, ra khỏi cơ, vào máu rồi đào thải qua thận.

- Mỗi ngày có 1,6 – 1,7% creatin chuyển thành creatinin. Sự tạo thành creatinin hằng định, phụ thuộc khối lượng cơ của mỗi người. Do đó nam có creatinin huyết cao hơn nữ.

- Creatinin đào thải chủ yếu do lọc cầu thận, bài tiết ở ống thận hoặc tái hấp thu không đáng kể.

+ Ý nghĩa:

- Bình thường 0,6 – 1,2 mg/dl; SI = 50 – 110 µmol/l.

- Tăng: khi chức năng lọc cầu thận giảm.

Được coi là suy thận khi nồng độ creatinin huyết > 130 µmol/l hoặc $Cl_{cr} < 80$ ml/phút. Nếu Cl_{cr} 50 – 80 ml/phút → suy thận nhẹ, Cl_{cr} 15 – 50 ml/phút → suy thận trung bình, còn dưới 15 ml/phút → suy thận nặng.

Hệ số thanh thải của một chất là thể tích huyết tương mà thận có khả năng lọc sạch chất đó trong 1 phút.

$$Cl = \frac{Cu \times Vu}{C_p}$$

Cl: Độ thanh lọc thuốc (ml/ph).

Cu: Nồng độ thuốc ở dạng còn hoạt tính trong nước tiểu (mg/ml).

Vu: Thể tích nước tiểu trong 1 phút.

Cp: Nồng độ thuốc ở dạng còn hoạt tính trong huyết tương.

Công thức Cockcroft, Gault.

$$Cl_{CR} = \frac{(140 - \text{tuổi}) \times \text{thể trọng}}{\text{Creatinin} \times 72} \text{ (Nam)}$$

Trong đó: Tuổi tính bằng năm

Thể trọng tính bằng kg

Creatinin huyết bằng mg/dl

Nữ = nam x 0,85.

Công thức này không dùng được với bệnh nhân suy gan.

b. Urê:

+ Đặc điểm:

Urê là sản phẩm thoái hoá chính của protein, được tạo thành ở gan thông qua chu trình urê. Urê được đào thải chủ yếu qua thận. Sau khi lọc qua cầu thận, một phần urê được tái hấp thu ở ống thận.

+ Ý nghĩa:

- Bình thường 20 – 40 mg/dl; SI = 3,3 – 6,6 mmol/l.
- Giảm: suy gan do giảm tổng hợp urê.
- Tăng:
 - . Nguyên nhân trước thận: mất nước (nôn, ỉa chảy ...).
 - . Nguyên nhân sau thận: tắc đường tiết niệu (sỏi).
 - . Nguyên nhân tại thận: viêm cầu thận, viêm ống thận.

c. Glucose:

+ Đặc điểm:

- Glucose được tạo thành từ 3 nguồn chính: thức ăn, phân hủy glycogen, do tạo đường từ các thành phần khác. Glucose là nguồn năng lượng chủ yếu của não và cơ.
- Glucose huyết luôn hằng định. Các hormone điều hòa glucose được phân làm 2 nhóm. Một bên là insulin, một bên là adrenalin, glucagon, glucocorticoid, somatostatin (hormon tăng trưởng vùng dưới đồi).

+ Ý nghĩa:

- Bình thường lúc đói: 70 – 110 mg/dl; SI = 3,9 – 6,1 mmol/l.
- Tăng > 126 mg/dl (7 mmol/l) được coi là đái đường. Tăng đường huyết có thể do 1 số bệnh: tăng năng tuyến thượng thận, tăng năng tuyến giáp, tăng năng tuyến yên hoặc do dùng 1 số thuốc: glucocorticoid, thiazid, phenytoin
- Giảm: do dùng quá liều insulin và các thuốc hạ đường huyết dùng đường uống, u tụy tạng, suy gan, thiếu năng tuyến yên, thiếu năng tuyến giáp, thiếu năng vỏ thượng thận.

d. Acid uric:

+ Đặc điểm:

- Acid uric là sản phẩm thoái hóa cuối cùng của nhân purin. Acid uric không có vai trò gì trong cơ thể, sau khi được tạo thành khoảng 2/3 được thải qua thận (lọc qua cầu thận, 1 phần được tái hấp thu ở ống thận) và 1/3 được thải qua ruột.
- Nồng độ bão hòa của acid uric trong máu là 7mg/dl (420 $\mu\text{mol/l}$), nếu vượt ngưỡng này, các tinh thể urat đọng lại trong sụn, khớp, thận gây bệnh Gout.
- PH nước tiểu tăng sẽ làm tăng độ hòa tan của acid uric, PH nước tiểu hạ, độ tan của acid uric giảm có thể tạo sỏi.

+ Ý nghĩa:

- Bình thường: 2 – 7 mg/dl; SI = 120 – 420 $\mu\text{mol/l}$.
- Tăng: do tăng sản xuất (ăn nhiều protid, tăng phân hủy purin) hoặc do đào thải kém (giảm chức năng thận). Các chất làm tăng acid uric máu: methotrexat, busulfan, vincristin, chất gây độc tế bào, azathioprin. Các chất làm giảm bài tiết acid uric ở ống thận: thiazid, furosemid, acid ethacrinic.
- Giảm: thường do giảm tái hấp thu acid uric ở ống thận. Một số thuốc: probenecid, salicylat, phenylbutazon ... làm tăng tái hấp thu acid uric ở liều thấp nhưng làm giảm tái hấp thu ở liều cao. Giảm acid uric còn gặp khi tổn thương ống thận như trong bệnh Wilson, hội chứng Fanconi.

e. Protein huyết thanh:

Bình thường: 6 – 8 g/dl; SI = 60 – 80 g/l.

+ Protein huyết thanh phân tích bằng điện di chia thành albumin và globulin.

- Albumin chiếm 60% protein toàn phần được gan tổng hợp. Nó giúp duy trì áp suất keo và vận chuyển nhiều chất hữu cơ và vô cơ. Nhiều thuốc không tan trong nước được gắn nhiều với albumin huyết.
- Globulin (2,3 – 3,5 g/dl; SI = 23 – 35 g/l)

Gồm globulin α_1 , α_2 , β , γ . Globulin γ gồm: IgG, IgA, IgM, IgD, IgE.

+ Protein toàn phần có thể tăng, giảm trong nhiều bệnh:

- Giảm (chủ yếu là albumin): gặp trong suy dinh dưỡng, ung thư, suy gan. Protein hạ còn do tăng đào thải: hội chứng thận hư, mất protein qua nước tiểu, bọng, mất qua da.

- Tăng: gặp trong cô đặc máu, mất nước.

g. Bilirubin:

+ Đặc điểm:

Bilirubin là sản phẩm thoái hóa của nhân porphyrin của HEM. Mỗi ngày cơ thể tạo 50 μmol (29 mg) bilirubin tự do (còn gọi là bilirubin gián tiếp hoặc bilirubin trước gan) không tan trong nước, tan trong mỡ. Trong máu bilirubin được vận chuyển dưới dạng gắn với albumin. Tới gan bilirubin liên hợp với 2 phân tử acid glucuronic trở thành bilirubin diglucuronic (còn gọi là bilirubin liên hợp hoặc bilirubin trực tiếp) tan trong nước, qua ống mật do vận chuyển tích cực và đổ về túi mật. Khi mật đổ vào ruột bilirubin bị biến đổi thành urobilinogen và stercobilinogen không màu. Các sản phẩm này tiếp tục được chuyển hóa theo 3 con đường:

. Oxy hóa thành urobilin và stercobilin có màu thải ra phân.

. Qua chu kỳ gan – ruột.

. Một phần nhỏ thải qua nước tiểu:

Khi nồng độ bilirubin máu $> 34 \mu\text{mol/l}$ thì xuất hiện vàng da.

+ Ý nghĩa:

. Bình thường: toàn phần $< 1,5 \text{ mg/dl}$, trực tiếp $< 0,5 \text{ mg/dl}$.

SI: toàn phần $< 26 \mu\text{mol/l}$, trực tiếp $< 8,6 \mu\text{mol/l}$

. Tăng:

Trước gan: tan máu. Do phá hủy hồng cầu nhiều vượt quá khả năng liên hợp của gan. Chủ yếu tăng loại gián tiếp. Một số thuốc gây thiếu máu tan máu: methyl dopa, penicilin, cephalosporin, quinidin, ibuprofen, triamteren, dapson, sulfonamid, thuốc chống sốt rét.

Tại gan: do tổn thương tế bào gan, chủ yếu tăng loại trực tiếp hoặc do tắc ống dẫn mật trong gan. Các nguyên nhân gây tổn thương tế bào gan là: virus,

thuốc (paracetamol, halothan, tetracyclin, acid valproic, INH, rifampicin, methyldopa ...), rượu.

Sau gan: do tắc ống dẫn mật ngoài gan (sỏi mật, ung thư đầu tụy).

h. Enzym:

Enzym khu trú trong các mô làm nhiệm vụ xúc tác các phản ứng chuyển hóa các chất trong tế bào. Khi tế bào bị phá hủy, một lượng lớn enzym được giải phóng vào huyết thanh. Đo nồng độ những enzym này giúp đánh giá tổn thương của mô: Tổn thương càng rộng và cấp tính thì lượng enzym giải phóng vào máu càng nhiều. Tổn thương mạn tính thường chỉ giải phóng lượng enzym vừa phải.

Isoenzym hoặc isozym là những enzym xúc tác cùng một phản ứng hóa học nhưng khác nhau về tính chất lý hóa.

Nồng độ enzym được biểu thị bằng U hoặc theo SI bằng đơn vị katal (kat).

1 μ kat = 60U.

+ Creatinkinase (CK) hoặc creatin phosphokinase (CPK).

- Đặc điểm:

CK gồm 2 tiểu đơn vị M (Muscle) và B (Brain), như vậy có 3 loại CK phân bố như sau:

- . Mô não có 90% BB và 10% MM.
- . Mô cơ tim có 40% MB và 60% MM.
- . Mô cơ xương có 100% MM.
- . Huyết thanh bình thường có 100% MM.

- Ý nghĩa:

- . Bình thường: 0 – 130 U/l; SI = 0 $\rightarrow$ 2,16 μ kat/l.
- . Tăng:

Tổn thương cơ xương: phân hủy cơ xương cấp do chấn thương, do hôn mê kéo dài, loạn dưỡng cơ, viêm cơ, thiếu năng giáp, viêm bắp, thuốc (thuốc phiện, cocain, amphetamin, theophylin, kháng histamin, fibrat, barbiturate, kháng sinh, chloroquin, corticoid, vincristin). Nhóm statin dùng 1 mình hoặc kết hợp với fibrat, niacin, cyclosporin, erythromycin có thể gây tiêu cơ nặng thậm chí tử vong.

Tổn thương cơ tim: CK là men tăng sớm nhất trong nhồi máu cơ tim. Vì cơ tim nhỏ nên CK chỉ tăng nhẹ. Để chẩn đoán phân biệt cần dựa vào MB. Nếu MB > 6% CK toàn phần được coi là dấu hiệu của nhồi máu cơ tim.

+ Aspartat amino transferase (ASAT).

- Đặc điểm:

Men này còn tên khác là glutamat oxaloacetat transaminase (GOT). Men này có nhiều ở tim và gan ở mô khác ít gặp.

- Ý nghĩa:

. Bình thường: 0 – 35 U/l; SI = 0 – 0,58 μ kat/l.

. Tăng:

Nhồi máu cơ tim: sau CK, ASAT là men thứ 2 tăng sớm.

Tổn thương tế bào gan: ASAT và ALAT tăng sớm.

+ Alanin amino transferase (ALAT).

- Đặc điểm:

Men này còn có tên khác là glutamat pyruvat transaminase (GPT). Men này chủ yếu ở gan.

- Ý nghĩa:

. Bình thường: 0 – 35 U/l; SI = 0 – 0,58 μ kat/l.

. Tăng:

Tổn thương tế bào gan. Mặc dù cả ASAT và ALAT đều tăng khi tổn thương gan nhưng ALAT đặc hiệu hơn vì chỉ có ở gan.

3. Một số xét nghiệm huyết học:

a. Hồng cầu:

+ Số lượng hồng cầu.

- Bình thường: **Nam**: $4.200.000 \pm 200.000/\text{mm}^3$ (SI: $4,2 \pm 0,2 \times 10^{12}/\text{l}$).

Nữ : $3.850.000 \pm 150.000/\text{mm}^3$ (SI: $3,85 \pm 0,15 \times 10^{12}/\text{l}$).

- Giảm: Thiếu máu do nhiều nguyên nhân: Do giảm tổng hợp (suy tủy, rối loạn tổng hợp porphyrin ...), tăng phá hủy (thiếu máu tan máu) hoặc do mất máu.

- Tăng: Mô bị thiếu oxy (sống ở vùng cao, suy tim, bệnh đường hô hấp ...).

+ Nồng độ hemoglobin.

- Bình thường: **Nam**: $14,6 \pm 0,6$ g/dl; SI: $2,26 \pm 0,09$ mmol/l

Nữ : $13,2 \pm 0,5$ g/dl; SI: $2,04 \pm 0,08$ mmol/l

- Thiếu máu: nam < 13 g/dl; nữ < 12 g/dl.

Có khi thiếu máu giả do máu bị hòa loãng.

+ **Hematocrit.**

- Nếu ly tâm máu toàn phần đã chống đông trong một ống mao quản sẽ tách được 2 phần: phần trên lỏng là huyết tương, phần dưới đặc là huyết cầu. Hematocrit là tỉ lệ phần trăm giữa thể tích huyết cầu với máu toàn phần.

- Bình thường: **Nam**: 39 – 45%, **Nữ**: 35 – 42%.

- Hematocrit giảm trong chảy máu, tan máu và tăng do mất nước.

+ **Tốc độ lắng máu (huyết trầm).**

- Tốc độ lắng máu là tốc độ lắng của hồng cầu trong máu đã chống đông và được hút vào một ống mao quản có đường kính nhất định, để ở tư thế thẳng đứng. Thường lấy kết quả chiều cao của cột huyết tương sau 1 hay 2 giờ.

- Bình thường: **Nam**: 3 – 7 mm/giờ, **Nữ**: 5 – 10 mm/giờ.

- Tăng trong các bệnh viêm, ung thư.

+ **Chỉ số hồng cầu:**

- Thể tích trung bình của hồng cầu (MCV = mean cell volume):

$$MCV = \frac{\text{Hematocrit}}{\text{Số lượng hồng cầu}}$$

Bình thường: $88 - 100 \mu\text{m}^3$ ($88 - 100$ fl) ($1 \text{ fl} - \text{femtolit} = 10^{-15} \text{ l} = 1 \mu\text{m}^3$)

$< 80 \text{ fl} =$ hồng cầu nhỏ

$> 100 \text{ fl} =$ hồng cầu to

$\geq 160 \text{ fl} =$ hồng cầu khổng lồ

- Lượng hemoglobin trung bình của hồng cầu (MCH = mean cell hemoglobin):

$$MCH = \frac{\text{Hemoglobin}}{\text{Số lượng hồng cầu}}$$

Bình thường: $28 - 32 \text{ pg}$ (picogram) = $1,8 - 2 \text{ fmol}$ (femtomol)

- Nồng độ hemoglobin trung bình của hồng cầu (MCHC = mean cell hemoglobin concentration):

$$\text{MCHC} = \frac{\text{Hemoglobin}}{\text{Hematocrit}} = \frac{\text{MCH}}{\text{MCV}}$$

Bình thường: 320 – 360 g/l = 20 – 22 mmol/l

Chỉ số này cho phép xác định tính chất nhược sắc, đẳng sắc, ưu sắc của các dạng thiếu máu.

+ Hồng cầu lưới (0,5 – 1,5% hồng cầu; SI = 0,005 – 0,015)

Là hồng cầu non mới ra ngoài máu, sau 24 – 48 giờ trở thành hồng cầu bình thường. Tăng sau chảy máu hoặc tiêu huyết.

b. Bạch cầu:

Bạch cầu giúp cơ thể chống lại tác nhân gây bệnh bằng quá trình thực bào hay miễn dịch. Có 5 loại bạch cầu: bạch cầu đa nhân trung tính, bạch cầu đa nhân ưa acid, bạch cầu đa nhân ưa base, bạch cầu mono và bạch cầu lympho. Cả 3 loại bạch cầu đa nhân đều có nhiều hạt trong bào tương nên gọi là bạch cầu hạt.

Công thức bạch cầu:

Bạch cầu hạt trung tính	50 – 70%
Bạch cầu hạt ưa base	0 – 1%
Bạch cầu hạt ưa acid	1 – 4%
Bạch cầu lympho	20 – 25%
Bạch cầu mono	5 – 7%

+ Tăng bạch cầu (> 10000/mm³) trong:

- Đại đa số các bệnh nhiễm khuẩn.
- Các bệnh nhiễm độc.
- Thương tổn tế bào, phẫu thuật.
- Ung thư dòng tế bào bạch cầu.

+ Giảm bạch cầu (< 3000/mm³) trong:

- Sốt rét.

- Thương hàn.
- Nhiễm virus.
- Chứng mất bạch cầu hạt, suy tủy.

c. Tiểu cầu:

Bình thường $(150 - 300) \times 10^3/\text{mm}^3$; SI = $(0,15 - 0,3) \times 10^{12}/\text{l}$.

Là những tế bào không nhân, tham gia vào quá trình cầm máu. Khi thành mạch bị tổn thương, tiểu cầu sẽ kết tập tại đó cho đến khi hình thành nút tiểu cầu bịt kín vết thương.

Giảm tiểu cầu xuống dưới $100000/\text{mm}^3$ dễ sinh chảy máu.

Giảm tiểu cầu có thể do suy tủy, ung thư, nhiễm độc asen, benzen, nhiễm khuẩn và virus. Nhiều thuốc có thể gây giảm tiểu cầu (cloramphenicol, quinidin, heparin, thuốc ung thư).

Nhiều thuốc ức chế kết tập tiểu cầu như nhóm thuốc NSAID trong đó có aspirin ức chế không hồi phục.

*

* *

BÀI 7: SỬ DỤNG THUỐC CHO CÁC ĐỐI TƯỢNG ĐẶC BIỆT (5T)

Để đảm bảo mục tiêu dùng thuốc an toàn, hợp lý, hiệu quả, cần phải “ cá thể hóa” việc sử dụng thuốc cho bệnh nhân. Nghĩa là khi kê đơn cho bệnh nhân không chỉ suy xét đến điều trị bệnh mắc phải mà phải tính đến cả tình trạng sinh lý, bệnh lý của người bệnh.

1. Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai:

a. Ảnh hưởng của thuốc đối với thai nhi:

Khi người mẹ mang thai dùng thuốc, hầu hết các thuốc đều qua được rau thai ở mức độ khác nhau và vào vòng tuần hoàn của thai nhi.

Ví dụ:

Flecainid dùng cho mẹ để điều trị nhịp tim nhanh của thai.

Thuốc dùng cho mẹ có thể gây tác dụng trực tiếp hoặc gián tiếp trên thai.

Ví dụ:

Mẹ dùng thuốc liều cao corticoid có thể trực tiếp gây ức chế tuyến thượng thận của thai. Hoặc mẹ dùng thuốc hạ huyết áp làm huyết áp hạ có thể sẽ gây thiếu oxy cho thai. Các tác dụng loại này thường phụ thuộc liều và có thể dự đoán trước.

Trong nhiều trường hợp ảnh hưởng của thuốc lên thai không phụ thuộc liều, không thể dự đoán trước.

Tác dụng có hại của thuốc đối với thai nhi phụ thuộc các yếu tố như: bản chất của thuốc và cơ chế gây tác dụng có hại, liều lượng và thời gian dùng thuốc,

khả năng vận chuyển thuốc từ mẹ vào thai nhi, khả năng thải trừ thuốc ra khỏi cơ thể mẹ và thai nhi, đặc điểm di truyền của thai, giai đoạn phát triển của thai.

+ Thời điểm dùng thuốc trong thai kỳ và ảnh hưởng của thuốc.

Kể từ lúc trứng được thụ tinh, thai kỳ sẽ kéo dài 38 tuần và được chia làm 3 giai đoạn: tiền phôi, phôi và thai.

- Thời kỳ tiền phôi:

Kéo dài 17 ngày sau khi trứng thụ tinh. Độc tính của thuốc với thai nhi tuân theo quy luật “tất cả hoặc không”, tức là tiền phôi bào chết hoặc tiếp tục phát triển hoàn toàn bình thường.

- Thời kỳ phôi:

Từ ngày thứ 18 đến ngày thứ 56, hầu hết cơ quan của cơ thể được hình thành trong thời kỳ này. Độ nhạy cảm với độc tính của thuốc là lớn nhất. Mỗi cơ quan có 1 giai đoạn nhạy cảm nhất với độc tính của thuốc.

Cơ quan	Thời kỳ nhạy cảm cao (tuần tuổi của phôi)	Thời kỳ ít nhạy cảm hơn (tuần tuổi của thai)
Thần kinh trung ương	3 – 5	6 – lúc sinh
Tim	3 – 6	6 – 8
Tay	4 – 7	8
Chân	4 – 7	8
Mắt	4 – 8	8 – lúc sinh
Răng	6 – 8	9 – 16
Vòng miệng	6 – 9	9 – 12
Tai	4 – 10	10 – 17
Bộ phận sinh dục ngoài	7 – 12	12 – lúc sinh

- Thời kỳ thai:

Từ tuần thứ 8 tới lúc sinh. Thai ít nhạy cảm hơn với độc tính của thuốc. Các chất có hại thường chỉ làm giảm tính hoàn thiện về cấu trúc và chức năng của các cơ quan. Các bộ phận của thai nhi còn nguy cơ cao là hệ thần kinh trung ương, mắt, răng, tai và bộ phận sinh dục ngoài.

Ví dụ:

Nếu mẹ dùng danazol (androgen) sẽ gây nam hóa thai nhi nữ.

+ Ảnh hưởng của thuốc dùng cho phụ nữ có thai đối với trẻ sau khi sinh.

Do khả năng thải trừ thuốc của trẻ sơ sinh rất kém, một số thuốc có thể tích lũy và gây độc cho trẻ. Vì vậy cần chú ý tới thuốc dùng cho phụ nữ có thai gần ngày sinh.

Ví dụ:

Thuốc chống trầm cảm và thuốc an thần phải được giảm liều từ từ cho tới lúc gần sinh thì ngưng để hạn chế rối loạn thần kinh và sự “cai thuốc”.

b. Phân loại mức độ an toàn của thuốc đối với phụ nữ có thai:

FDA xếp thuốc thành 5 loại:

Loại A:

Các nghiên cứu cho thấy không có độc hại đối với bào thai.

Loại B:

Không có bằng chứng về độc hại đối với bào thai người.

Loại C:

Có độc hại cho bào thai. Nghiên cứu trên người chưa đủ nhưng nghiên cứu trên động vật chứng minh có độc hại cho bào thai.

Loại D:

Chắc chắn có độc hại cho bào thai nhưng lợi ích điều trị vượt trội nguy cơ rủi ro. Thuốc được dùng khi bệnh nặng đe dọa tính mạng và không thể tìm được thuốc thay thế.

Loại X:

Chống chỉ định cho phụ nữ có thai, lợi ích điều trị không vượt trội nguy cơ rủi ro.

Ví dụ:

Cùng nhóm thuốc trị loét dạ dày, các antacid xếp loại A, cimetidin, famotidin xếp loại B, pantoprazol xếp loại C còn misoprostol xếp loại X.

c. Nguyên tắc trong sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai:

- + Hạn chế tối đa dùng thuốc, nên lựa chọn phương pháp điều trị không dùng thuốc.
- + Tránh không dùng thuốc trong 3 tháng đầu thai kỳ.
- + Dùng thuốc với liều thấp nhất có hiệu quả, thời gian ngắn nhất.
- + Lựa chọn thuốc đã được chứng minh là an toàn. Tránh dùng những thuốc chưa được dùng rộng rãi cho phụ nữ có thai.

2. Sử dụng thuốc ở phụ nữ cho con bú:

Cho trẻ bú mẹ, trẻ sẽ khỏe mạnh, tăng sức đề kháng, thông minh hơn, đồng thời người mẹ chóng trở lại vóc dáng cũ, giảm nguy cơ ung thư vú, cổ tử cung. Tuy nhiên, khi dùng thuốc cho phụ nữ cho con bú, thuốc có thể được bài tiết vào sữa và gây hại cho đứa trẻ.

a. Các yếu tố quyết định lượng thuốc vào trẻ khi dùng thuốc ở phụ nữ cho con bú:

+ Việc dùng thuốc của mẹ.

Loại thuốc dùng, liều, đường đưa thuốc và đặc điểm dược động học của mẹ quyết định lượng thuốc tiềm tàng có thể được thải trừ vào sữa.

+ Việc bài tiết sữa của mẹ.

Tùy thuộc lượng sữa mẹ tiết ra, lượng thuốc trẻ bú vào bụng rất khác nhau.

+ Tính chất hóa lý của thuốc.

Thuốc vào sữa chủ yếu theo cơ chế khuếch tán thụ động qua những lỗ trên màng biểu mô tuyến vú, chỉ một phần nhỏ theo cơ chế vận chuyển tích cực. Các yếu tố ảnh hưởng đến khuếch tán của thuốc vào sữa là liên kết thuốc – protetin huyết tương, tính tan trong lipid, phân tử lượng và độ ion hóa của thuốc (PK). Những thuốc có phân tử lượng nhỏ, tan trong lipid, không ion hóa sẽ dễ khuếch tán vào sữa.

+ Thời điểm trẻ bú mẹ:

Nên cho trẻ bú ngay trước khi mẹ dùng liều thuốc tiếp theo vì lúc đó nồng độ thuốc trong máu mẹ thấp nhất.

b. Những thuốc ảnh hưởng đến bài tiết sữa:

Việc tiết sữa được điều hòa bằng prolactin, giảm prolactin trong máu hoặc giảm số lượng thụ thể làm giảm bài tiết sữa.

Các thuốc kìm hãm bài tiết sữa

Androgen, estrogen	Bromocriptin
Clomiphen citrat	Thiazid
IMAO	Levodopa
Dẫn chất cựa lỏa mạch	Vitamin B6 liều cao

Các thuốc kích thích bài tiết sữa: metoclopramid, domperidon.

c. Nguyên tắc sử dụng thuốc ở phụ nữ cho con bú:

- + Hạn chế tối đa dùng thuốc.
- + Chọn thuốc an toàn cho trẻ bú mẹ, thuốc ít bài xuất qua sữa, có thời gian bán thải ngắn.
- + Dùng liều thấp nhất thời gian ngắn nhất có hiệu quả.
- + Nên cho trẻ bú ngay trước khi dùng thuốc.
- + Cần vắt sữa bỏ đi nếu không cho trẻ bú trong thời gian dùng thuốc, sau khi ngừng thuốc cần chờ thêm $4 \times t_{1/2}$ (giờ, ngày) rồi mới cho trẻ bú.
- + Cân nhắc lợi ích và tác hại.

Nói chung những thuốc dùng được cho trẻ sơ sinh và trẻ nhỏ thì có thể dùng cho phụ nữ cho con bú. Những thuốc không hấp thu khi dùng đường uống cũng sẽ không hấp thu ở trẻ bú mẹ, vì vậy những thuốc như aminoglycosid, vancomycin, heparin, insulin ... được coi là an toàn cho phụ nữ cho con bú.

d. Danh mục thuốc chống chỉ định đối với phụ nữ cho con bú:

- + Thuốc độc với trẻ: iod, ergotamin
- + Thuốc ức chế tiết sữa: estrogen, bromocriptin, cyproheptadin, androgen, clomiphen.
- + Thuốc làm sữa có vị đắng: metronidazol
- + Thuốc ức chế phản xạ bú: Thuốc ức chế thần kinh trung ương

3. Sử dụng thuốc trong nhi khoa:

Bảng các lớp tuổi trong nhi khoa

LOẠI TRẺ EM	TUỔI
Trẻ đẻ thiếu tháng (Premature)	Chưa đầy 38 tuần thai
Trẻ sơ sinh (Newborn, Neonate)	Dưới 1 tháng tuổi
Trẻ 1 năm (Infant, Baby)	Từ 1 tháng đến 12 tháng tuổi
Trẻ nhỏ (Young child)	Từ > 1 đến 6 tuổi
Trẻ lớn (Older child)	Từ > 6 đến 12 tuổi
Thiếu niên (Adolescent)	Từ > 12 đến 18 tuổi

Để tính liều thuốc, trẻ trên 12 tuổi được coi như người lớn.

a. Những khác biệt về dược động học ở trẻ em:

Những khác biệt chủ yếu gặp ở trẻ sơ sinh và trẻ 1 năm:

+ Hấp thu:

- Đường uống:

Dạ dày ít bài tiết HCL và chậm rỗng. Những thuốc hấp thu tại dạ dày sẽ hấp thu nhiều hơn. Niêm mạc ruột chưa phát triển đủ nên hấp thu kém.

- Đường tiêm:

Khối cơ vân nhỏ, lưu lượng máu ít, nên hấp thu thuốc qua tiêm bắp kém. Vì vậy nếu cần tiêm thuốc thì nên tiêm tĩnh mạch. Vì tiêm bắp gây đau nên nếu có thể thì tránh dùng đường này.

- Đường trực tràng:

Hấp thu tốt.

- Dùng ngoài:

Lớp sừng mỏng, hàng rào biểu mô chưa trưởng thành. Vì vậy trẻ em có khả năng hấp thu thuốc qua da mạnh, có trường hợp gây ngộ độc toàn thân.

Ví dụ:

Thuốc dùng ngoài chứa lignocain không dùng cho trẻ < 1 tuổi do gây methemoglobin.

- Đường hô hấp:

Niêm mạc mũi trẻ mỏng, nhiều mạch máu, thuốc hấp thu rất nhanh có thể gây ngộ độc. Cần thận trọng khi dùng thuốc co mạch nhỏ mũi cho trẻ vì các thuốc này gây co mạch toàn thân

+ Phân bố thuốc:

Trẻ em có tỉ lệ nước trong cơ thể lớn vì vậy các thuốc tan nhiều trong nước, liều tính theo cân nặng cao hơn người lớn để có nồng độ trong máu bằng nhau.

Ví dụ:

Liều 1 lần gentamicin cho người lớn là 1 – 1,5 mg/kg.

trẻ em là 2,5 mg/kg.

+ Chuyển hóa thuốc.

Đa số các men cần cho chuyển hóa thuốc ở trẻ hoặc chưa có hoặc chưa hoàn thiện, thêm vào đó lưu lượng máu ở gan yếu nên chuyển hóa thuốc ở trẻ kém. Do đó những thuốc chuyển hoá ở gan phải giảm liều

+ Thải trừ thuốc qua thận.

Tốc độ lọc cầu thận và chức năng ống thận đều kém. Do vậy thuốc thải trừ qua thận phải giảm liều. Từ 9 tháng tuổi trở lên thận trẻ hoạt động như người lớn nên không cần điều chỉnh liều.

b. Những khác biệt về đáp ứng với thuốc ở trẻ em:

+ Nhạy cảm với thuốc.

Trẻ sơ sinh và trẻ 1 năm rất nhạy cảm với một số nhóm thuốc do một số cơ quan phát triển chưa hoàn chỉnh.

- Hệ thần kinh trung ương:

Hệ thần kinh trung ương hoàn thiện chậm, đến 8 tuổi mới bằng người lớn, tính thấm của hàng rào máu não cao hơn người lớn. Vì vậy trẻ nhạy cảm với thuốc ức chế thần kinh trung ương như: morphin, meprobamat, cloralhydrat, phenobarbital

- Hệ tim mạch:

Hệ tim mạch hoàn thiện sớm, chỉ một thời gian ngắn sau khi ra đời hoạt động của tim đã ngang bằng người lớn. Đây là bình thường, còn khi bị stress hoặc bị thuốc mê ức chế thì dễ bị trụy tim mạch. Hiện tượng hạ huyết áp quá mức dễ gặp khi dùng thuốc lợi tiểu và thuốc hạ huyết áp ngay ở liều điều trị.

- Hệ thống điều hòa thân nhiệt.

Khả năng điều hòa thân nhiệt chưa hoàn chỉnh. Nhiều thuốc có thể gây tăng hoặc hạ thân nhiệt, ví dụ: liều thông thường các NSAID và paracetamol gây hạ sốt nhưng liều cao lại gây sốt.

- Da.

Do có diện tích rộng và tính thấm cao nên rất nhạy cảm với thuốc. Thuốc có thể gây dị ứng, gây độc khi bôi trên da.

Dị ứng là phổ biến nhất thường ở dạng mề đay hoặc hồng ban.

Các thuốc hay gây dị ứng da là: sulfamid, tetracyclin, penicilin, isoniazid, cephalosporin, barbiturate, phenytoin, aspirin, indomethacin, iod, griseofulvin, phenothiazin, kháng histamin.

+ Các tác dụng phụ bất thường ở trẻ em:

- Chậm lớn khi dùng corticoid, tetracyclin.

- Dậy thì sớm khi dùng androgen.

- Tăng áp lực sọ não khi dùng corticoid, vitamin A, D, acid nalidixic, nitrofurantoin.

- Vàng da khi dùng novobiocin, sulfamid, vitamin K₃.
- Lỗi thóp và vàng răng khi dùng tetracyclin.
- Biến dạng sụn tiếp hợp khi dùng fluoroquinolon.
- Dễ bị ngạt và liệt hô hấp khi dùng opiat.

c. Một số điểm cần lưu ý khi dùng thuốc cho trẻ em:

+ Liều lượng thuốc dùng cho trẻ em:

Liều dùng cho trẻ cần phải tính tới tuổi, cân nặng và diện tích bề mặt cơ thể. Thường tính liều cho trẻ theo mg/kg. Những thuốc rất độc thì tính liều theo mg/m² diện tích cơ thể. Cách tốt nhất là tra cứu trong tài liệu có ghi liều của trẻ em đã được kiểm định lâm sàng.

+ Chọn chế phẩm và đường đưa thuốc:

- Đường uống

Thuốc dùng đường uống là an toàn và tiện lợi nhất. Thuốc nên có màu sắc, mùi vị hấp dẫn.

Với trẻ < 5 tuổi nên dùng thuốc dạng lỏng, trẻ lớn hơn có thể dùng dạng rắn.

- Đường tiêm

Nên tránh tiêm bắp, tiêm truyền tĩnh mạch phải chậm.

- Đặt trực tràng

Đây là đường dùng thuận tiện đạt tác dụng nhanh khi trẻ không chịu uống thuốc, nôn, hôn mê, tắc ruột. Không nên lạm dụng đường này vì có thể gây kích ứng tại chỗ.

- Dạng khí dung

Trẻ < 5 tuổi khó dùng bình xịt định liều vì chưa biết phối hợp hít vào thở ra, do đó nên dùng máy khí dung hoặc buồng phun.

4. Sử dụng thuốc cho người cao tuổi:

a. Đặc điểm dược động học của người cao tuổi:

+ Hấp thụ:

- Đường uống

Ở người cao tuổi có sự giảm tốc độ tháo rỗng dạ dày, giảm tiết acid, giảm lưu lượng máu ở ruột, giảm diện tích bề mặt hấp thụ.

- Đường dùng ngoài.

Da người cao tuổi khô, lớp sừng dày nên hấp thụ thuốc qua da giảm.

- Tiêm bắp.

Khối lượng cơ giảm, tưới máu giảm nên hấp thụ thuốc giảm.

+ Chuyển hóa thuốc qua gan:

Số lượng và chất lượng men gan giảm, kích thước gan giảm, lưu lượng máu qua gan giảm. Vì vậy những thuốc chuyển hóa nhiều ở gan nên giảm liều.

+ Phân bố thuốc:

Lượng nước toàn bộ cơ thể giảm nên những thuốc tan trong nước bị giảm Vd tăng nồng độ trong máu và trong mô.

Tỉ lệ mỡ trong cơ thể tăng làm tăng phân bố các thuốc tan trong mỡ dẫn đến tăng $t_{1/2}$, tích lũy thuốc.

Giảm protein huyết nên tăng dạng tự do của thuốc gắn với protein.

+ Thải trừ thuốc qua thận:

Khối lượng thận, số lượng nephron, lưu lượng máu qua thận giảm, khả năng lọc của cầu thận, chức năng của ống thận giảm nên $t_{1/2}$ của thuốc thải trừ qua thận tăng do đó nên giảm liều những thuốc này.

b. Ảnh hưởng của tuổi tác đến đáp ứng của cơ thể với một số thuốc

+ Dễ bị tụt huyết áp thể đứng

Một số thuốc như thuốc hạ huyết áp, thuốc chống Parkinson dễ gây tụt huyết áp thể đứng.

+ Dễ bị ngã do mất thăng bằng

Cùng với tuổi tác, khả năng giữ thăng bằng của cơ thể giảm. Vì thế khi dùng một số thuốc như thuốc ngủ, thuốc an thần, người cao tuổi dễ ngã.

+ Khả năng điều hòa thân nhiệt giảm

Hạ nhiệt bất thường có thể gặp khi dùng các thuốc an thần gây ngủ, thuốc chống trầm cảm 3 vòng, thuốc phen, rượu.

+ Giảm chức năng nhận thức

Hệ thần kinh trung ương có sự thay đổi lớn về cấu trúc và chất trung gian hóa học. Sự suy giảm trí nhớ mà hậu quả cuối cùng là sự sa sút trí tuệ là bệnh lý thường gặp ở người cao tuổi. Bệnh này dễ trầm trọng thêm khi dùng 1 số thuốc như: thuốc kháng cholin (atropin), thuốc ngủ, thuốc an thần, thuốc chẹn β .

+ Giảm chức năng các cơ nội tạng

Do giảm nhu động dạ dày – ruột, người cao tuổi dễ bị táo bón. Các thuốc kháng tiết cholin, các opiat, thuốc chống trầm cảm 3 vòng và kháng histamin dễ gây táo bón hoặc tắc ruột.

Thuốc kháng tiết cholin có thể gây bí tiểu ở nam giới cao tuổi đặc biệt là những người phì đại tuyến tiền liệt. Thuốc lợi tiểu quai có thể gây ra tiểu tiện không kiểm soát ở nữ giới cao tuổi.

c. Đặc điểm bệnh lý của người cao tuổi:

+ Đa bệnh lý

Người cao tuổi mắc nhiều bệnh một lúc nên phải dùng nhiều thuốc đồng thời do đó tăng tương tác thuốc – thuốc và tăng tác dụng phụ của thuốc.

+ Suy giảm chức năng gan thận gây giảm chuyển hóa và thải trừ thuốc

d. Một số điều cần lưu ý khi dùng thuốc cho người cao tuổi:

- Hay bị táo bón do đó người cao tuổi hay dùng thuốc nhuận tràng làm giảm hấp thu thuốc khác.
- Giảm trí nhớ: hay quên dùng thuốc, nhầm lẫn liều.
- Mắt kém: Khó đọc hướng dẫn, phải ghi chữ to, dễ đọc
- Run tay: không nên cho uống thuốc theo giọt. Lưu ý các chai thuốc khó mở
- Thích lạm dụng thuốc, dùng kéo dài quá qui định.
- Loãng xương nên vận động ít, hay uống thuốc khi nằm. Lưu ý thuốc gây loét thực quản.
- Ít khát nên ít uống nước: phải nhắc uống nhiều nước khi dùng các thuốc dễ lắng đọng ở thận như sulfamid.

e. Những nguyên tắc khi dùng thuốc cho người cao tuổi:

- + Chỉ dùng thuốc khi thật cần thiết
- + Hạn chế số thuốc trong mỗi đợt điều trị

- + Nên khởi đầu bằng liều thấp và tăng dần theo đáp ứng của cá thể
- + Thời hạn một đợt điều trị là ngắn nhất có hiệu quả
- + Đơn kê phải rõ ràng, dễ đọc

5. Sử dụng thuốc cho người suy thận:

a. Hậu quả của suy thận và cách khắc phục:

Người suy thận bị giảm thải trừ thuốc làm tăng nồng độ thuốc trong máu có thể gây quá liều hay ngộ độc.

- + Khắc phục
- Thay bằng thuốc được chuyển hóa ở gan.
- Thuốc thải trừ nguyên dạng (gentamicin, tetracyclin ...) cần hiệu chỉnh liều.

b. Cách hiệu chỉnh liều:

- + Giảm liều giữ nguyên khoảng cách giữa các liều
- + Giữ nguyên liều, nói rộng khoảng cách
- + Vừa giảm liều vừa nói rộng khoảng cách

6. Sử dụng thuốc cho người suy gan:

a. Đặc điểm của bệnh suy gan:

- + Giảm khả năng chuyển hóa thuốc
- + Giảm sản xuất protein
- + Giảm sản xuất và bài tiết mật

b. Nguyên tắc dùng thuốc cho người suy gan:

- + Chọn thuốc bài xuất qua thận
- + Tránh thuốc chuyển hóa ở gan bằng con đường oxy hóa qua cytochrome P450. Có thể dùng các thuốc bị chuyển hóa ở gan bằng phản ứng liên hợp pha II.
- + Tránh dùng thuốc bị chuyển hóa mạnh qua gan lần đầu hoặc có tỉ lệ gắn protein máu cao.

BÀI 8. SỬ DỤNG KHÁNG SINH AN TOÀN HỢP LÝ (4T)

1. Sử dụng kháng sinh trong điều trị:

Nguyên tắc:

- + Chỉ sử dụng kháng sinh khi có nhiễm khuẩn
- + Phải biết lựa chọn kháng sinh hợp lý
- + Phải biết phối hợp kháng sinh hợp lý
- + Phải sử dụng kháng sinh đúng thời gian qui định

a. Chỉ sử dụng kháng sinh khi có nhiễm khuẩn:

Để xác định có nhiễm khuẩn không cần làm các bước sau:

+ Thăm khám lâm sàng:

Bao gồm khám bệnh, đo nhiệt độ vì nhiễm khuẩn thường tăng thân nhiệt trên 39°C.

+ Các xét nghiệm cận lâm sàng thường qui:

Bao gồm công thức máu, X quang ... giúp thầy thuốc khẳng định chẩn đoán.

+ Tìm vi khuẩn gây bệnh:

Cần thiết trong nhiễm khuẩn nặng (nhiễm trùng huyết, viêm màng não, thương hàn...) mà thăm khám lâm sàng không ra.

b. Phải biết lựa chọn kháng sinh hợp lý:

Lựa chọn kháng sinh phụ thuộc 3 yếu tố:

- . Độ nhạy cảm của vi khuẩn gây bệnh với kháng sinh.
 - . Vị trí nhiễm khuẩn.
 - . Cơ địa bệnh nhân.
- + Chọn kháng sinh có tác dụng tốt đối với vi khuẩn gây bệnh.**

Đánh giá độ nhạy cảm của vi khuẩn với kháng sinh tốt nhất là dựa vào kháng sinh đồ nhưng vì khó thực hiện nên phải dựa vào thăm khám lâm sàng định hướng mầm bệnh mà lựa chọn kháng sinh.

Bảng một số ví dụ về định hướng mầm bệnh theo vị trí nhiễm khuẩn

Vị trí nhiễm khuẩn	Loại vi khuẩn gây bệnh thường gặp
Viêm họng đỏ	Streptococcus pyogenes (nhóm A)
Viêm amygdal	Staphylococcus, Streptococcus, kỵ khí
Viêm tai giữa cấp có chảy mủ ở trẻ em	H.influenza (+++), S.pneumonie (++), S.aureus, Enterobacteries
Nhiễm khuẩn răng miệng	Streptococcus, Actinomyces, kỵ khí
Nhiễm khuẩn hô hấp dưới mắc phải ở cộng đồng	S.pneumonie (50%), Mycoplasma, H.influenza, S.aureus, Klebsiella pneumoniae, Legionella pneumophyla, Chlamydia pneumoniae, Moraxella catarrhalis
Nhiễm khuẩn hô hấp dưới mắc phải ở bệnh viện	Vi khuẩn Gr(-) 60 – 80%, chủ yếu là Klebsiella, Serratia ... - Nếu có đặt nội khí quản: Pseudomonas, Acinetobacter, Staphylococcus
Viêm bàng quang chưa có biến chứng	E.coli (80%), Proteus mirabilis, Klebsiella
Nhiễm khuẩn tiết niệu có biến chứng mắc phải ở bệnh viện	Klebsiella, Enterobacter, Serratia, Pseudomonas, Proteus indol (+), Citrobacter, Providencia
Trúng cá, chốc lở, chảy mủ	Staphylococcus (++), Streptococcus pyogenes

+ Lựa chọn kháng sinh theo vị trí nhiễm khuẩn

Muốn điều trị thành công kháng sinh phải thấm được vào ổ nhiễm khuẩn. Như vậy thầy thuốc phải nắm vững được động học của thuốc để lựa chọn kháng sinh thích hợp.

Bảng khả năng thẩm ưu tiên của một số kháng sinh vào các tổ chức

Cơ quan, tổ chức	Kháng sinh
Mật	Ampicilin, tetracyclin, rifampicin, cefoperazon, ceftriaxon, erythromycin ...
Tuyến tiền liệt	Erythromycin, cloramphenicol, co-trimoxazol, fluoroquinolon, cefotaxim ...
Xương – khớp	Lincomycin, spectinomycin, tobramycin, ciprofloxacin ...
Tiết niệu	Thiamphenicol, spectinomycin, tobramycin, ciprofloxacin ...
Dịch não tủy	Penicilin G, cloramphenicol, rifampicin, co-trimoxazol, cefotaxim ...

Mục tiêu của sự lựa chọn kháng sinh là:

- . Có hoạt lực cao với vi khuẩn gây bệnh.
- . Thẩm tốt vào nơi nhiễm trùng.

Tuy nhiên không phải lúc nào cũng chọn được kháng sinh đạt cả hai mục tiêu trên. Ví dụ viêm màng não do P.euruginosa các kháng sinh có tác dụng tốt là gentamicin, amikacin, colistin (họ polypeptide) ... lại không thẩm qua hàng rào máu não. Những trường hợp như vậy phải tiêm thẳng thuốc vào cột sống.

Nhiễm khuẩn da và mô mềm nên dùng thuốc sát khuẩn hoặc bôi kháng sinh tại chỗ sau khi đã làm sạch vết thương bằng phẫu thuật.

Nhiễm khuẩn TMH có thể dùng kháng sinh phun tại chỗ (aerosol), dạng súc miệng, dạng viên ngậm hoặc các dung dịch nhỏ tai, mũi...

Nhiễm khuẩn mắt nên dùng các kháng sinh tra mắt.

+ Lựa chọn kháng sinh theo cơ địa bệnh nhân

- Kháng sinh với trẻ em

Các kháng sinh chống chỉ định đối với trẻ em không nhiều nhưng hầu hết phải hiệu chỉnh lại liều theo lứa tuổi.

- Kháng sinh với người cao tuổi

Do suy giảm chức năng gan thận nên chuyển hóa và bài xuất kháng sinh đều kém do đó cần hiệu chỉnh lại liều.

Tỉ lệ dị ứng cao hơn bình thường do đó cần thận trọng khi dùng đường tiêm.

- Kháng sinh với phụ nữ có thai

Nói chung không có chống chỉ định tuyệt đối với phụ nữ có thai. Khi bị nhiễm khuẩn nặng đe dọa tính mạng thì việc cân nhắc luôn ưu tiên cho mẹ.

- Kháng sinh cho người suy thận

Cần giảm liều dựa trên Cl_{CR} .

- Kháng sinh cho người suy gan

Những kháng sinh chuyển hóa mạnh ở gan sẽ tăng sinh khả dụng và $t_{1/2}$. Trường hợp này nên thay bằng các kháng sinh cùng nhóm nhưng ít bị chuyển hóa ở gan. Ví dụ dùng ofloxacin (10% chuyển hóa ở gan) thay cho pefloxacin (bị chuyển hóa mạnh ở gan). Nếu không thay được thì phải giảm liều

- Kháng sinh cho người có cơ địa dị ứng

Đa phần dị ứng có liên quan đến độ tinh khiết của kháng sinh nên kháng sinh tổng hợp, bán tổng hợp ít gây dị ứng hơn kháng sinh chiết xuất từ thiên nhiên.

Các kháng sinh cùng họ hay bị dị ứng chéo do đó khi bị dị ứng nên thay bằng kháng sinh khác họ.

c. Phối hợp kháng sinh hợp lý:

+ Các phối hợp được khuyến khích:

- Điều trị các nhiễm khuẩn kéo dài: lao, viêm màng trong tim, nhiễm trùng xương.
- Điều trị chủng vi khuẩn đề kháng mạnh: *P. aeruginosa*, *P. aureus*.
- Những trường hợp cần mở rộng phổ kháng khuẩn.

+ Các phối hợp nên tránh.

Aminosid + cephalosporin: tăng độc tính trên thận.

Cloramphenicol + sulfonamid: tăng độc tính trên tủy xương.

Aminosid + sulfonamid: tăng độc tính trên thận.

d. Phải sử dụng kháng sinh đúng thời gian qui định:

Nguyên tắc dùng kháng sinh đến hết vi khuẩn cộng thêm 2 – 3 ngày ở người bình thường và 5 ngày ở bệnh nhân giảm miễn dịch. Riêng bệnh lao, phác đồ ngắn ngày cũng mất 6 tháng.

Ngày nay có nhiều kháng sinh mới có $t_{1/2}$ dài có thể rút ngắn thời gian điều trị. Ví dụ: ceftriaxon trị thương hàn 1-2 g/lần x 5 ngày trong khi cloramphenicol 30 – 50 mg/kg/ ngày x 14 ngày.

+ Điều trị chớp nhoáng (treatments – minute)

Điều trị nhiễm khuẩn tiết niệu, sinh dục dùng kháng sinh thải mạnh qua nước tiểu dạng còn hoạt tính như spectinomycin một liều duy nhất. (chỉ cần kháng sinh thải mạnh qua nước tiểu $t_{1/2}$ có thể ngắn).

+ Điều trị một liều duy nhất: Dùng kháng sinh có $t_{1/2}$ dài.

Ví dụ:

- Dùng benzathin penicilinG 1 mũi duy nhất để điều trị đợt thấp khớp cấp.
- Ampicilin + probenecid uống liều duy nhất trong nhiễm khuẩn niệu đạo, sinh dục.

2. Dùng kháng sinh để phòng nhiễm khuẩn sau phẫu thuật:

Có 3 điểm cần nắm vững:

- . Thời điểm dùng thuốc.
- . Chọn kháng sinh thích hợp.
- . Thời gian cho một đợt điều trị.

a. Thời điểm dùng thuốc:

Nhất thiết phải đưa kháng sinh trước lúc rạch da nhưng không tiêm sớm hơn 2 giờ so với thời điểm mổ.

+ Tiêm tĩnh mạch

Tốt nhất là đưa thuốc sau khởi mê. Nếu là kháng sinh phải truyền tĩnh mạch (metronidazol, aminosid) có thể đưa trước thời điểm mổ $1/2 \rightarrow 1$ giờ.

+ Tiêm bắp

Tiêm trước khi phẫu thuật 0,5 – 1 giờ

+ Đường trực tràng

Đặt thuốc trước mổ 2 giờ.

+ Đường uống

Uống vào ngày hôm trước.

b. Chọn kháng sinh thích hợp:

+ Ưu tiên là các cephalosporin thế hệ 1 hoặc 2. Nếu có dị ứng hoặc kháng thuốc mới thay bằng kháng sinh khác.

+ Có thể dùng kháng sinh nhóm aminosid.

+ Nhiều nước khuyến cáo dùng clindamycin.

Khi chọn kháng sinh cần quan tâm không chỉ phổ tác dụng mà cả dược động học, $t_{1/2}$ của thuốc.

c. Thời gian cho một đợt điều trị:

Số lần dùng thuốc tùy thuộc loại phẫu thuật, độ dài cuộc mổ, $t_{1/2}$

+ **Loại phẫu thuật**

- Phẫu thuật thông thường dùng kéo dài 24 giờ sau mổ.

- Phẫu thuật tim mạch dùng kéo dài 48 giờ sau mổ.

- Các phẫu thuật ngắn (mổ đẻ, cắt ruột thừa...) chỉ dùng 1 liều duy nhất.

+ **Độ dài cuộc mổ**

Những cuộc mổ kéo dài hơn 8 giờ thì số lần dùng nên nhiều hơn. Nên chọn kháng sinh có $t_{1/2}$ dài.

Để làm giảm nhiễm trùng sau phẫu thuật, ngoài việc dùng kháng sinh cần vệ sinh tốt phòng mổ, tiệt khuẩn dụng cụ, bông băng, quần áo, vệ sinh cá nhân bệnh nhân và phẫu thuật viên.

3. Một số khái niệm cơ bản:

a. Nồng độ kìm khuẩn tối thiểu (MIC–Minimum Inhibitory Concentration)

Là nồng độ thấp nhất làm cho vi khuẩn không nhân lên được, số lượng tế

bào vi khuẩn không thay đổi từ khi tiếp xúc với kháng sinh nhưng vi khuẩn không chết.

b. Nồng độ diệt khuẩn tối thiểu (MBC-Minimum Bactericid Concentration)

Là nồng độ thấp nhất có khả năng tiêu diệt vi khuẩn, số lượng tế bào vi khuẩn giảm dần.

Từ MIC, MBC nhà sản xuất sẽ đưa ra liều và khoảng cách đưa thuốc phù hợp sao cho nồng độ thuốc trong huyết tương phải lớn hơn MIC.

c. Kháng sinh kìm khuẩn và kháng sinh diệt khuẩn

Khi $MBC/MIC > 4$ -> Kháng sinh kìm khuẩn.

$MBC/MIC = 1$ -> Kháng sinh diệt khuẩn.

Kháng sinh kìm khuẩn được sử dụng cho nhiễm khuẩn nhẹ và trung bình trên bệnh nhân có đủ sức đề kháng.

Kháng sinh diệt khuẩn được dùng cho nhiễm khuẩn nặng trên những bệnh nhân suy giảm sức đề kháng. Các kháng sinh diệt khuẩn là: β – lactam, aminosid, fluoroquinolon, 5 – nitro imidazol, Co-trimoxazol.

d. Kháng sinh đồ:

Kháng sinh đồ là phương pháp đánh giá độ nhạy cảm của vi khuẩn đối với kháng sinh trên in vitro.

e. Sự kháng kháng sinh:

Kháng kháng sinh là trường hợp sử dụng kháng sinh ở liều khuyến cáo mà không có kết quả.

Có 2 loại kháng:

+ Kháng giả

Thường gặp khi dùng kháng sinh kìm khuẩn do cơ thể bệnh nhân suy yếu (già yếu, dùng thuốc trị ung thư, dùng thuốc ức chế miễn dịch...) hoặc do thuốc không vào được ổ nhiễm khuẩn.

+ Kháng thật

Do vi khuẩn tạo men phá hủy kháng sinh. Nguyên nhân do dùng kháng sinh không hợp lý (không đủ liều, không đủ thời gian).

4. Tác dụng phụ và chống chỉ định của kháng sinh:

	Thuốc thường gặp	ADR và CCD
<i>Các penicillin</i>	Pen. G, Pen. V Ampicilin, Amoxicilin	- Dị ứng: Ban da, sốc quá mẫn CCĐ: Tiền sử dị ứng với - lactam
<i>Các cephalosporin</i>	C1G: Cephalexin, Cephalothin C2G: Cefaclor, Cefuroxim C3G: Cefotaxim, Ceftriaxon	- Dị ứng: Ban da, sốc quá mẫn (tỷ lệ ít hơn penicilin) - Độc với thận CCĐ: Tiền sử dị ứng với cephalosporin
<i>Aminosid</i>	Streptomycin, Kanamycin Gentamycin, Amikacin	- Suy thận - Giảm thính lực, điếc CCĐ: Tiền sử dị ứng với aminosid, nhược cơ
<i>Fluoroquinolon</i>	Nofloxacin, Ciprofloxacin, Pefloxacin, Ofloxacin	- Mẫn cảm với ánh sáng - Co giật - Tổn thương mô sụn - Viêm gân, đứt gân CCĐ: Trẻ em < 15 tuổi, có thai, cho con bú, suy gan, suy thận nặng, động kinh
<i>TMP/SMZ</i>	Co – trimoxazol	- Dị ứng - Máu: Thiếu máu, giảm bạch cầu, suy tủy - Sỏi đường niệu CCĐ: Mẫn cảm, có thai, cho con bú, trẻ sơ sinh, bệnh về máu
<i>5 – nitro imidazol</i>	Metronidazol, Tinidazol	- Buồn nôn, chán ăn, ỉa lỏng - Viêm đa dây thần kinh, co giật CCĐ: Có thai, cho con bú, rối loạn thần kinh trung ương
<i>Macrolid</i>	Erythromycin, Clarithromycin, Spiramycin, Azithromycin	- Rối loạn tiêu hóa: Buồn nôn, ỉa lỏng - Viêm gan, vàng da do ứ mật CCĐ: Mẫn cảm, suy gan nặng
<i>Lincosamid</i>	Lincomycin, Clindamycin	- Viêm ruột kết màng giả CCĐ: Suy gan, nhược cơ
<i>Phenicol</i>	Cloramphenicol, Thiamphenicol	- Suy tủy - Hội chứng xám ở trẻ sơ sinh CCĐ: Mẫn cảm, trẻ sơ sinh, có thai, đang cho con bú, suy tủy
<i>Tetracyclin</i>	Tetracyclin, Oxytetracyclin, Doxycyclin	- Tổn hại xương và răng - Rối loạn tiêu hóa CCĐ: Trẻ em dưới 9 tuổi, có thai, cho con bú

Ghi chú: C1G, C2G, C3G là cephalosporin thế hệ 1, 2, 3

TMP/SMZ là Trimethoprim và Sulfamethoxazol

BÀI 9. SỬ DỤNG VITAMIN AN TOÀN, HỢP LÝ (2T)

Vitamin là các chất hữu cơ có sẵn trong thực phẩm. Vitamin luôn tồn tại cùng với các chất khoáng. Nhóm các chất này không tạo ra năng lượng cho cơ thể như glucid, lipid, cũng không tạo các tế bào như protid, lượng cần rất nhỏ (mg) nhưng vô cùng quan trọng cho sự sống. Vitamin và chất khoáng tham gia tạo các enzym cần cho chuyển hóa các chất

1. Nhu cầu hàng ngày về Vitamin và chất khoáng:

Bảng liều khuyến cáo bổ sung vitamin và các chất khoáng hàng ngày

Vitamin và chất khoáng	Đơn vị	Dưới 1 tuổi	Từ 1 – 4 tuổi	Trên 4 tuổi và người lớn	Có thai và cho con bú
Vitamin A	đvqt	1.500	2.500	5.000	8.000
Vitamin D	đvqt	400	400	400	400
Vitamin E	đvqt	5	10	30	30
Vitamin C	mg	35	40	60	60
Vitamin B ₁	mg	0,5	0,7	1,5	1,7
Vitamin B ₂	mg	0,6	0,8	1,7	2
Vitamin PP (B ₃)	mg	8	9	20	20
Vitamin B ₆	mg	0,4	0,7	2	2,5
Vitamin B ₁₂	µg	2,0	3	6	8
A. folic (B ₉)	mg	0,1	0,2	0,4	0,8
Biotin (B ₈)	mg	0,5	0,15	0,3	0,3
A.pantothenic (B ₅)	mg	3	5	10	10
Calci (Ca)	mg	600	800	1.000	1.300

Vitamin và chất khoáng	Đơn vị	Dưới 1 tuổi	Từ 1 – 4 tuổi	Trên 4 tuổi và người lớn	Có thai và cho con bú
Sắt (Fe)	mg	15	10	18	18
Phospho (P)	mg	500	800	1.000	1.300
Iod (I ₂)	μg	45	70	150	150
Magnesi (Mg)	mg	70	200	400	450
Kẽm (Zn)	mg	5	8	15	15
Đồng (Cu)	mg	0,6	1	2	2

Bình thường liều dùng của các vitamin và chất khoáng chỉ nên từ 3 đến 5 lần lượng ghi trong bảng. Dùng kéo dài lượng lớn hơn 10 lần trong bảng có thể dẫn đến bệnh lý do thừa Vitamin và chất khoáng.

Hai Vitamin có phạm vi an toàn hẹp nhất là A và D, liều tối đa chỉ gấp 10 lần trong bảng. Vitamin A dùng liều cao cho phụ nữ có thai gây quái thai hoặc tăng áp lực nội sọ thai nhi. Phụ nữ có thai nếu cần bổ sung chỉ dùng liều như ghi trong bảng.

Trong bảng không trình bày Vitamin K vì vi khuẩn ruột tổng hợp đủ Vitamin K cho cơ thể. Chỉ trẻ sơ sinh và bệnh nhân dùng kéo dài kháng sinh uống là cần bổ sung Vitamin K. Vitamin K dự trữ ở gan nên chỉ cần uống hoặc tiêm bắp 1 liều 0,5 – 1mg.

Bảng lượng Vitamin cần bổ sung sau khi gặp stress

Vitamin	% US RDA	Lượng cần bổ sung
Vitamin C	500	300 mg
Vitamin B ₁	667	10 mg
Vitamin B ₂	588	12 mg
Vitamin B ₆	200	20 mg
Vitamin B ₁₂	61	1,8 mcg
Acid folic	375	1,5 mg

2. Thiếu Vitamin và chất khoáng:

a. Nguyên nhân gây thiếu:

Những người không bị rối loạn hấp thu, không ăn kiêng, có chế độ ăn cân đối và thực phẩm đảm bảo chất lượng thì không bao giờ thiếu và không cần bổ sung.

Các nguyên nhân thiếu:

+ Do cung cấp thiếu:

- Chất lượng thực phẩm không đảm bảo.
- Chế biến không đúng. Ví dụ: các Vitamin nhóm B và C đều dễ hủy trong môi trường kiềm, khi tiếp xúc với kim loại, với nhiệt độ cao.
- Do chất đất và nguồn nước từng địa phương. Một số vùng có iod, fluorid thấp gây bệnh bướu cổ, hỏng răng.

+ Do giảm hấp thu:

- Suy dinh dưỡng, ỉa chảy, nghiện rượu, tắc mật, loét dạ dày - tá tràng: làm giảm hấp thu Vitamin.
- Ở người cao tuổi, sự thiếu Vitamin và chất khoáng là do giảm hấp thu của hệ tiêu hóa. Ngoài ra việc dùng thuốc nhuận tràng cũng cản trở hấp thu các chất.

+ Do nhu cầu cơ thể tăng nhưng cung cấp không đủ:

- Phụ nữ có thai, cho con bú, dậy thì, bệnh nhân sau ốm dậy, sau mổ, nhiễm khuẩn kéo dài ... đều có nhu cầu Vitamin và chất khoáng tăng.

b. Xử trí khi thiếu Vitamin

+ Phát hiện nguyên nhân gây thiếu và loại bỏ nó.

Ví dụ:

- Nếu thiếu do giảm hấp thu thì phải điều trị các bệnh liên quan (ỉa chảy, suy gan, tắc mật..)
- Thiếu do cung không đủ cầu thì phải tăng cường thêm khẩu phần ăn hoặc dùng thêm vitamin và chất khoáng nếu thiếu trầm trọng.

+ Bổ sung Vitamin và chất khoáng:

- Tốt nhất là từ thực phẩm.
- Bổ sung dưới dạng thuốc chỉ khi thiếu trầm trọng hoặc không ăn được.

+ Chọn chế phẩm:

Thường ít khi thiếu đơn độc một chất vì vậy bổ sung Vitamin hoặc chất khoáng dưới dạng hỗn hợp có hiệu quả hơn dạng chất đơn lẻ.

Nếu biết chắc thiếu chất nào thì chỉ bù chất đó để tránh thừa chất khác.

+ Chú ý:

Một số chỉ định Vitamin không hề liên quan đến tác dụng sinh lý của chúng và thường ở liều rất cao.

- Hỗn hợp Vitamin nhóm B (B_1 , B_6 , B_{12}) hàm lượng cao dùng giảm đau thần kinh không rõ nguyên nhân. Nên nhớ B_{12} có dự trữ ở gan và liều cao cũng gây tích lũy thừa.
- Vitamin B_{12} với liều rất cao được dùng để giải độc Cyanid.

3. Thừa Vitamin và chất khoáng:

a. Nguyên nhân gây thừa và hậu quả:

+ Do lạm dụng dưới dạng thuốc:

Cần nhắc lại rằng những người khỏe mạnh, không có rối loạn hấp thu và ăn chế độ ăn đủ các chất thì không cần dùng thêm Vitamin hoặc chất khoáng dưới dạng thuốc.

Hậu quả:

- . Trẻ < 4 tuổi thường xuyên uống Vitamin A ≥ 5000 đvqt/ngày có thể bị ngộ độc mạn tính: đau xương, ban đỏ, viêm da tróc vảy, viêm miệng.
- . Trẻ nhỏ dùng Vitamin A $\geq 100\ 000$ đvqt/ngày có thể gây phồng thóp, co giật, tăng áp lực sọ não.
- . Phụ nữ có thai dùng kéo dài > 5000 đvqt/ ngày trong khi vẫn ăn uống đầy đủ sẽ có nguy cơ thừa Vitamin A, gây quái thai.
- . Vitamin C nếu dùng thường xuyên, liều cao có thể bị ỉa chảy, loét đường tiêu hóa, tan máu, sỏi thận.
- . Thừa B6: Rối loạn thần kinh cảm giác.
- . Thừa B12: Tăng sản tuyến giáp, tăng hồng cầu quá mức.

+ Do ăn uống

Nói chung thừa do ăn uống ít gặp

Thừa β Caroten do ăn nhiều thực phẩm chứa chất này gây vàng da. Nhờ vậy người ta thôi ăn thực phẩm đó.

Thừa Vitamin A do ăn gan gấu trắng bắc cực.

b. Biện pháp tránh thừa Vitamin và chất khoáng:

- + Thận trọng khi dùng các chế phẩm có hàm lượng lớn: B1, B6, B12; công thức chống lão hóa.
- + Nếu biết đích xác thiếu Vitamin hoặc chất khoáng nào thì bổ sung chất đó (dạng đơn lẻ).
- + Chọn lựa thuốc dạng hỗn hợp phải phân biệt các công thức cho trẻ < 1 tuổi, < 4 tuổi, người lớn.
- + Trong nuôi dưỡng nhân tạo, liều lượng phải được tính toán chính xác.
- + Bệnh nhân thẩm tích máu chỉ cần bổ sung Vitamin tan trong nước, Vitamin tan trong dầu không bị mất khi thẩm tích.
- + Đường đưa thuốc ưu tiên là đường uống, đường tiêm chỉ dùng khi không thể dùng đường uống hoặc cần bổ sung gấp.
- + Đối với chất khoáng:

Những chất khoáng có nhu cầu hàng ngày trên 100mg gọi là nguyên tố đa lượng.

Những chất khoáng có nhu cầu hàng ngày dưới 100mg gọi là nguyên tố vi lượng.

Tất cả các nguyên tố vi lượng đều có phạm vi điều trị hẹp và sự thừa rất dễ dẫn đến tử vong do đó khi sử dụng cần lưu ý:

- Chỉ chọn những công thức có chất khoáng khi thực sự có bằng chứng thiếu.
- Nếu dùng công thức hỗn hợp, chỉ chọn những công thức có hàm lượng chất khoáng < 1 US RDA (RDA: Recommended Dietary Allowances: lượng cung cấp hàng ngày được đề nghị)
- Khi cần bổ sung lượng chất khoáng lớn thì nên dùng dạng đơn độc để tránh thừa các vi chất khác.
- Các công thức chứa iod nên tránh dùng cho những người đã được tiêm dầu iod hoặc bổ sung iod thường xuyên qua thực phẩm vì hàm lượng iod trong các công thức thường là 1 RDA.
- Zn có trong những chế phẩm dùng điều trị tổn thương da (viêm da, trứng cá...) nhờ tác dụng kích thích tổng hợp protein, tăng liền sẹo. Không nên dùng kéo dài chế phẩm này vì sẽ gây thừa kẽm và cản trở hấp thụ Cu và Fe.

*

* *

BÀI 10. SỬ DỤNG THUỐC CHỐNG VIÊM AN TOÀN, HỢP LÝ (4T)

A. CORTICOID

1. Đại Cương

Glucocorticoid (GC) có tác dụng chống viêm mạnh và toàn diện (ức chế tất cả các giai đoạn của quá trình viêm) nên được dùng nhiều trong điều trị. Tuy nhiên nó cũng gây ra nhiều tác dụng phụ nghiêm trọng.

Bảng so sánh hoạt lực của một số GC thông dụng

Tên quốc tế	ĐDTD (h)	Chống viêm	Tăng glucose	Giữ Na ⁺	Mức sinh lý (mg)	Liều chống viêm (mg)
Hydrocortison	8 – 12	1	1	1	15 – 30	80
Cortison	8 – 12	0,8	0,8	0,8	20 - 35	100
Prednison	12 – 18	3,5	3,5	< 1	7,5 – 10	20
Prednisolon	12 – 18	4,5	4,5	< 1	7,5 – 10	16
Triamcinolon	12 – 18	5,0	4,5	0	7,5 – 10	16
Dexamethason	18 – 56	30	4,5	0	1 – 1,5	3

Ghi chú: ĐDTD: độ dài tác dụng

Mức sinh lý là lượng GC cần cho 24 giờ

2. Tác dụng phụ và cách khắc phục:

a. Gây xẹp xương:

Cơ chế gây xẹp xương là do GC tăng hủy xương, ức chế tạo xương do đó ngăn sự đổi mới mô xương. Tác dụng này cùng với ngăn hấp thu Calci từ ruột và tăng thải Calci qua nước tiểu làm xương xẹp nhanh hơn.

Khắc phục: tăng vận động, ăn nhiều đạm và calci, dùng calci và Vitamin D (bằng nhu cầu hằng ngày) các thuốc fluorid (tăng tạo xương); calcitonin, alendronat (ức chế hủy xương) cũng rất có ích.

b. Tăng nguy cơ bị nhiễm trùng (vi khuẩn, virus, nấm):

Do tác dụng ức chế miễn dịch của GC.

Khắc phục: Không dùng GC khi bị nhiễm nấm, virus hoặc nhiễm khuẩn nặng không khống chế được bằng kháng sinh. Nếu bắt buộc phải dùng thì dùng kèm kháng sinh (chống vi khuẩn, nấm, vi rút).

Không dùng GC khi tiêm chủng đặc biệt là tiêm chủng bằng vaccin sống.

c. Chậm liền sẹo:

GC ức chế tổng hợp protein → giảm tạo collagen, làm mỏng da, chậm liền sẹo.

Khắc phục: tránh dùng GC sau phẫu thuật.

d. Loét dạ dày – tá tràng:

Tác dụng phụ này không phụ thuộc loại GC và liều và xảy ra cả khi dùng ngoài đường tiêu hóa.

Khắc phục: dùng, thuốc chống tiết acid, theo dõi chặt chẽ, ngừng thuốc kịp thời.

e. Suy thượng thận cấp:

Thường xảy ra khi dùng liều cao, kéo dài hoặc chế phẩm tác dụng kéo dài.

Khắc phục:

- Theo dõi chặt chẽ bệnh nhân.
- Không ngừng thuốc đột ngột mà phải giảm liều từ từ.
- Uống 1 lần/ngày vào 6 – 8 giờ sáng.
- Khi cần điều trị kéo dài nhiều tháng nên dùng lối điều trị cách ngày.

g. Hội chứng cushing do thuốc:

Biểu hiện “béo” không cân đối: khuôn mặt mặt trăng, gáy “trâu” béo nửa thân trên nhưng 2 chân lại teo cơ, ngoài ra còn tăng huyết áp, loãng xương... Nguyên nhân do dùng GC liều cao, kéo dài.

Khắc phục: Giảm liều từ từ -> ngừng hẳn. Nếu bệnh tái phát thì dùng thuốc khác thay thế. Hen dùng thuốc giãn phế quản, chữa viêm khớp bằng thuốc chống viêm không steroid.

h. Tác dụng phụ do dùng GC tại chỗ:

Tác dụng phụ gồm: teo da, xơ cứng bì, viêm da ứng đỏ, mụn trứng cá, bội nhiễm vi khuẩn, nấm, virus, đục thủy tinh thể, tăng nhãn áp.

Khắc phục:

- Không được nhỏ mắt chế phẩm chứa GC khi nhiễm virus, nấm.
- Hạn chế bôi kéo dài
- Súc miệng sau khi xông họng bằng GC để tránh nấm miệng.
- Không tự ý dùng thuốc

3. Chống chỉ định:

- . Loét dạ dày, tá tràng
- . Nhiễm nấm
- . Nhiễm virus
- . Tiêm chủng bằng Vaccin sống

4. Nguyên tắc sử dụng GC:

- . Cân nhắc nguy cơ – lợi ích.
- . Tuân thủ chống chỉ định
- . Ưu tiên chọn thuốc có $t_{1/2}$ ngắn, trung bình.
- . Liều dùng:

Liều thấp nhất có hiệu quả trong thời gian ngắn nhất.

Liều duy nhất 6 – 8 giờ sáng

- . Điều trị cách ngày khi dùng kéo dài.
- . Không ngưng thuốc đột ngột.

Dùng GC < 2 tuần: ngưng không cần giảm liều.

Dùng GC > 2 tuần: giảm liều từ từ.

- . Chế độ ăn:

Hạn chế muối, đường, mỡ.

Tăng đạm, K, Ca, Vitamin D.

. Chú ý tương tác thuốc

. Định kỳ kiểm tra

Cân nặng, đường huyết, huyết áp, K^+ huyết.

Mật độ xương.

Mắt.

Dạ dày.

Chức năng trục HPA (dưới đồi, tuyến yên, thượng thận – hypothalamus, pituitary, adrenocortical)

B. THUỐC NSAID

1. Đại cương

Thuốc NSAID chống viêm kém corticoid nhưng gây loét dạ dày lại mạnh hơn

2. Tác dụng phụ và cách khắc phục

a. Loét dạ dày

Tác dụng phụ này không phụ thuộc đường dùng

Cơ chế: ức chế COX1, ít tan trong môi trường acid nên kích ứng mạnh niêm mạc dạ dày

Khắc phục:

- Tạo viên bao tan ở ruột
- Hòa tan thuốc trước khi uống
- Uống với nhiều nước
- Phối hợp thuốc chống tiết acid dạ dày
- Không dùng với antacid vì hiệu quả kém mà lại cản trở hấp thu
- Dùng liều thấp nhất, thời gian ngắn nhất
- Thay bằng thuốc ức chế COX2

b. Chảy máu

Tác dụng này không phụ thuộc liều

Khắc phục:

Không dùng khi bị sốt xuất huyết, tạng chảy máu

c. Tương tác

- Không phối hợp NSAID với nhau vì tăng tác dụng phụ
- Với thuốc chống đông máu làm tăng nguy cơ chảy máu

d. Chống chỉ định

- Mẫn cảm
- Loét dạ dày
- Tạng chảy máu
- Có thai 3 tháng đầu và cuối

BÀI 11. SỬ DỤNG THUỐC ĐIỀU CHỈNH RỐI LOẠN HÔ HẤP AN TOÀN, HỢP LÝ (2T)

1. Bệnh hen phế quản:

a. Định nghĩa:

Hen phế quản biểu hiện đặc trưng là cơn khó thở hậu quả của co thắt cơ trơn phế quản, phù nề niêm mạc phế quản và tăng tiết dịch nhầy phế quản, cơn khó thở có thể hồi phục.

b. Nguyên nhân và điều trị:

+ Nguyên nhân

Hen phế quản có thể do dị ứng khi tiếp xúc với một dị nguyên, đặc biệt với người có cơ địa dị ứng. Các dị nguyên thường là bụi, lông, bọt chết, phấn hoa, nấm mốc, hóa chất, thuốc (aspirin), hương liệu, thức ăn và đồ uống, vi khuẩn...

Hen có thể do bệnh hô hấp khác như viêm phế quản, gắng sức (thể dục thể thao), nội tiết, tâm lý...

Người ta chia thành 4 mức độ hen:

- . Mức độ 1: Cơn hen xuất hiện < 2 lần/tuần.
- . Mức độ 2: Cơn hen xuất hiện > 2 lần/tuần nhưng < 1 lần/ngày.
- . Mức độ 3: Cơn hen xuất hiện hàng ngày.
- . Mức độ 4: Cơn hen liên tục, trầm trọng.

+ Triệu chứng hen phế quản

- Khò khè, tiếng rít thường nghe được khi thở ra.
- Ho: thường xảy ra, rất dễ nhầm với ho do viêm phế quản, viêm họng. Một số bệnh nhân suyễn chỉ có biểu hiện duy nhất là ho.
- Nặng ngực: giống như ngực bị bóp chặt.
- Khó thở đặc biệt là thở ra.

+ Điều trị hen phế quản:

- Điều trị tận gốc.

Có rất nhiều nguyên nhân của hen phế quản, vì vậy việc điều trị tận gốc là rất khó khăn, người ta chỉ có thể cắt cơn được một thời gian ngắn.

- Điều trị những cơn nguy kịch.

Phải dùng những thuốc đặc hiệu: Corticoid, β_2 agonist, xanthin.

- Mục tiêu điều trị:
 - . Điều trị các triệu chứng bệnh hen.

. Dự phòng cơ hen.

2. Các thuốc điều trị hen phế quản:

a. Thuốc giãn phế quản:

+ Thuốc kích thích β .

- Thuốc kích thích β không chọn lọc.

Adrenalin, isoprenalin kích thích cả β_1 , β_2 , tác dụng phụ trên hệ tim mạch nhiều nên hiện nay ít dùng.

- Thuốc kích thích β_2 : albuterol, terbutalin, metaproterenol, pirbuterol, bitolterol.

Giãn phế quản, ít tác dụng phụ trên tim mạch, được dùng nhiều.

+ Thuốc kháng cholinergic: ipratropium, oxitropium.

Có hiệu quả tốt trong viêm phế quản mạn do giảm co thắt phế quản.

Hiệu quả giãn phế quản không bằng β_2 agonist.

Tác dụng trên COPD tốt hơn hen. Rất ít dùng để điều trị hen.

+ Thuốc giãn phế quản nhóm xanthin: theophylin, dyphylin: các chất này làm tăng AMP vòng.

Thuốc điển hình là theophylin có tác dụng giãn phế quản, ức chế giải phóng Histamin.

Theophylin có phạm vi điều trị hẹp, quá liều gây mê sảng, co giật, tử vong.

Erythromycin làm tăng nồng độ theophylin huyết.

Cafein làm tăng tác dụng kích thích thần kinh trung ương của theophylin.

b. Corticoid:

Các Corticoid đóng vai trò quan trọng trong điều trị hen với cơ chế chống viêm, nó làm giảm phù nề niêm mạc phế quản.

c. Thuốc kháng histamin H1:

Histamin chỉ là 1 trong các yếu tố gây co thắt phế quản do đó kháng histamin chỉ có tác dụng trong một số trường hợp.

Kháng histamin làm giảm tiết dịch làm cho dịch nhầy quánh lại, khó thải đờm, rất bất lợi. Khắc phục bằng cách uống nhiều nước.

d. Thuốc bảo vệ tế bào mast: Cromolyn, nedocromil

Bảo vệ tế bào mast khỏi phản ứng kháng nguyên – kháng thể, ngăn cản giải phóng các chất trung gian hóa học. Tác dụng chống viêm nhẹ, giãn phế quản không đáng kể. Các thuốc này chỉ có tác dụng dự phòng, ít có tác dụng điều trị.

3. Các biện pháp điều trị hỗ trợ hen bằng thuốc và không dùng thuốc.

a. Thuốc long đờm:

Làm lỏng dịch tiết đường hô hấp, dễ tống đờm ra ngoài.

b. Oxy:

Chỉ dùng trong bệnh viện, không khí trong phòng chứa 20% oxy. Với người hen cần nồng độ oxy gấp đôi như thế. Dấu hiệu tím tái ở môi, tai, mặt, dưới các móng tay chứng tỏ phổi không đưa đủ oxy vào máu.

c. Bù nước:

Nhịp thở của người hen gấp 5 lần người thường do đó mất nước nhiều để tránh mất nước, phải bù nước.

*
* *

BÀI 12. SỬ DỤNG THUỐC ĐIỀU CHỈNH RỐI LOẠN TIÊU HÓA AN TOÀN, HỢP LÝ (2T)

1. Táo bón:

a. Vài nét về bệnh:

+ Táo bón là một triệu chứng xảy ra khi

- Nước bị hấp thu ở đại tràng quá nhiều.
- Cơ đại tràng co bóp yếu.

+ Đặc điểm

- Đi tiêu ít hơn 3 lần/tuần.
- Đi tiêu khó khăn.

+ Đối tượng bị táo bón

- Mọi lứa tuổi.
- Nhiều ở người già.
- Trẻ em.
- Phụ nữ có thai.
- Bệnh nhân nằm lâu.

+ Lý do táo bón

- Thiếu chất xơ
- Ít vận động
- Uống ít nước
- Do bệnh lý đường tiêu hóa hay toàn thân: loạn trương lực cơ ruột, Parkinson...
- Do thuốc: Opiat, chẹn kênh Ca^{2+} , chống trầm cảm 3 vòng, antacid

b. Điều trị:

+ Nguyên tắc điều trị

- Mục đích điều trị là làm tăng nước trong phân, nhờ đó làm mềm và tăng khối lượng phân, và kích thích làm tăng nhu động ruột.
- Bao giờ cũng bắt đầu điều trị bằng biện pháp không dùng thuốc, thay đổi chế độ ăn và lối sống.
- Nếu xác định được táo bón là thứ phát của một bệnh nào đó thì phải điều trị bệnh này, hoặc nếu do thuốc thì phải ngừng thuốc hoặc giảm liều.
- Chỉ dùng thuốc nhuận tràng khi các biện pháp trên không đỡ. Tránh lạm dụng thuốc nhuận tràng vì sẽ làm cho bệnh nặng thêm.

+ Biện pháp điều trị không dùng thuốc.

- Tăng lượng xơ, không nên tăng quá nhiều vì sẽ làm chướng bụng khó tiêu. Cần bổ sung đủ nước để tránh tắc ruột. Thức ăn chứa nhiều xơ là rau, quả, ngũ cốc.
- Uống nhiều nước, ít nhất 1,5 l/ngày.
- Tăng cường vận động như chạy, đi bộ.

- Tạo thói quen đi ngoài đúng giờ.
- Áp dụng biện pháp không dùng thuốc này ít nhất 1 tháng.

+ Thuốc điều trị táo bón

Nhóm thuốc	Hoạt chất	Đường dùng	Thời gian bắt đầu tác dụng	Liều dùng
Thuốc làm tăng khối lượng phân	Methylcellulose Cám	U U	12 – 72 giờ	4 – 6 g/ngày
Thuốc nhuận tràng thẩm thấu	Lactulose Glycerin Sorbitol Muối maginesi Muối phosphat	U, TTT TTT, ĐTT U U U, TTT	15 -30 phút 30 phút–6 giờ	15 – 30 ml 30 -50 g/ngày
Thuốc kích thích	Bisacodyl	U ĐTT	6 – 12 giờ 15 phút – 2 giờ	10 mg
Thuốc làm mềm phân	Docusat	U, TTT	12 – 72 giờ	50 – 300 mg/ngày
Thuốc bôi trơn	Dầu parafin	U, TTT	6 – 8 giờ	15 – 30 ml

Ghi chú: U: uống TTT: nuốt trực tràng ĐTT: đặt trực tràng

- Thuốc làm tăng khối lượng phân:

Là các dẫn chất cellulose và polysaccharid không tiêu hóa được và không hấp thụ. Chúng hút nước, trương nở, làm tăng khối lượng phân, làm tăng nhu động ruột, cần uống với 500ml nước để trương nở hết tránh tắc ruột.

Thuốc khá an toàn, ít tác dụng phụ, là thuốc lựa chọn hàng đầu. Thuốc dùng được cho phụ nữ có thai, cho con bú.

- Thuốc nhuận tràng thẩm thấu

Gồm 2 nhóm:

. Glycerin, lactulose, sorbitol...

. Các muối vô cơ (MgSO_4 , Na_2SO_4)

Thuốc nhuận tràng thẩm thấu làm tăng áp suất thẩm thấu, giữ nước trong lòng ruột, nhờ vậy làm mềm phân. Ngoài ra thuốc còn làm tăng nhu động ruột. Cần uống nhiều nước.

- Thuốc nhuận tràng kích thích:

Gồm các dẫn chất anthraquinon (lô hội, muồng trâu, casanthrol, danthron, senna ...) và bisacodyl.

Thuốc kích thích đầu dây thần kinh ở thành ruột già làm tăng nhu động ruột đồng thời giữ nước ở đại tràng.

Không dùng các thuốc này kéo dài vì gây rối loạn nước, điện giải và mất trương lực đại tràng.

- Thuốc làm mềm phân:

Gồm các muối calci, kali, natri của dioctyl sulfosuccinat (Docusat) chúng làm giảm sức căng bề mặt, nước dễ thấm vào phân, làm mềm phân, dễ đi ngoài. Thuốc chủ yếu dùng để phòng táo bón hoặc cho người bị trĩ, nứt hậu môn hoặc cho người cần tránh rặn khi đi ngoài.

- Thuốc làm trơn lòng ruột: dầu parafin lỏng

Thuốc làm giảm hấp thu Vitamin A, D, E, K. nó còn gây ra những u parafin ở màng treo ruột nên ít được dùng.

2. Tiêu chảy:

a. Vài nét về bệnh:

Tiêu chảy là hiện tượng đi ngoài nhiều lần (≥ 3 lần) trong ngày, phân nhiều nước. Có thể kèm theo sốt, đau bụng, buồn nôn.

Tiêu chảy có thể là hậu quả của sự ứ trệ dịch trong lòng ruột hoặc tăng nhu động ruột. Nhiễm khuẩn đường tiêu hóa (do virus, vi khuẩn, ký sinh trùng đường ruột) là nguyên nhân gây nên tiêu chảy hay gặp nhất. Một số thuốc như

methotrexat, NSAID, kháng sinh phổ rộng cũng gây tiêu chảy. Tiêu chảy có thể là thứ phát của 1 bệnh như bệnh tiểu đường

Tiêu chảy kéo dài gây mất nước, Na^+ , K^+ có thể dẫn đến hậu quả nghiêm trọng.

b. Điều trị:

+ Nguyên tắc điều trị:

- Mục đích điều trị là làm tăng hấp thụ dịch trong lòng ruột đồng thời làm giảm nhu động ruột.

- Việc điều trị bao giờ cũng gồm 2 phần: bù nước và điện giải, điều trị triệu chứng và nguyên nhân. Tiêu chảy cấp chỉ bù nước và chất điện giải là đủ, không cần dùng thuốc, chỉ dùng thuốc khi bị tiêu chảy mãn tính. Tiêu chảy do nhiễm khuẩn phải điều trị bằng kháng sinh.

+ Bù nước và chất điện giải.

Rất quan trọng để tránh mất nước, điện giải, uống dung dịch Oresol (chứa glucose, Na^+ , K^+ , Cl^- , HCO_3^-) Liều dùng tùy thuộc mức độ mất nước.

Các trường hợp mất nước nặng cần nhập viện để truyền các dung dịch như Ringerlactat, NaCl 0,9%, Glucose 5%.

+ Thuốc điều trị tiêu chảy:

Hai nhóm thuốc cơ bản để cầm tiêu chảy là nhóm thuốc giảm nhu động ruột và nhóm hấp phụ. Các chế phẩm thay thế hệ vi khuẩn ruột cũng được dùng để điều trị tiêu chảy do loạn khuẩn ruột. Nếu tiêu chảy do nhiễm khuẩn, ký sinh trùng thì phải dùng kháng sinh.

- Thuốc hấp phụ: Attapulgit, Polycarbophil, Metylcellulose.

Hấp phụ dịch, khí, vi khuẩn, độc tố

Thuốc hấp phụ nước tạo khuôn cho phân, làm giảm số lần đi ngoài.

Các thuốc này không hấp thu nên không gây tác dụng phụ.

Thuốc làm giảm hấp thu các thuốc khác.

- Thuốc làm giảm nhu động ruột: Thuốc tương tự thuốc phen

Thuốc làm giảm nhu động ruột, làm tăng hấp thu nước và điện giải ở ống tiêu hóa.

Các thuốc này làm chậm thải vi khuẩn, virus.. ra khỏi cơ thể vì vậy chỉ dùng khi thật cần thiết.

Loperamid ít qua hàng rào máu não, nên rất ít tác dụng trên thần kinh trung ương. Codein, diphenoxylat gây nghiện nên ít dùng. Không dùng các thuốc này cho trẻ < 6 tuổi.

Bảng một số thuốc điều trị tiêu chảy

Nhóm thuốc	Hoạt chất	Dạng dùng	Liều dùng
Hấp phụ	Attapulgit Polycarbophil	Viên nén 300 mg, 600 mg Hỗn dịch uống 300 mg/7,5 ml Viên nén 500 mg	1,2 – 1,5 g sau mỗi lần đi ngoài, tối đa 9 g/ngày 1 g x 4 lần/ngày, tối đa 6 g/ngày
Giảm nhu động ruột	Loperamid Diphenoxylat Codein	Viên nang 2 mg Viên nén 2,5 mg Viên nén (phối hợp chất khác)	2 mg sau mỗi lần đi ngoài, tối đa 16 mg/ngày 5 mg x 4 lần/ngày, tối đa 20 mg/ngày 30 – 60 mg x 3 – 4 lần/ngày, tối đa 240 mg/ngày

MỤC LỤC

BÀI 1:	ĐẠI CƯƠNG VỀ DƯỢC LÂM SÀNG (2T)	1
BÀI 2:	DƯỢC ĐỘNG HỌC LÂM SÀNG (4T)	4
BÀI 3:	TƯƠNG TÁC THUỐC (4T)	8
BÀI 4:	CẢNH GIÁC THUỐC (4T)	21
BÀI 5:	THÔNG TIN VỀ THUỐC (2T)	29
BÀI 6:	MỘT SỐ CHỈ SỐ XÉT NGHIỆM LÂM SÀNG (4T)	32
BÀI 7:	SỬ DỤNG THUỐC CHO CÁC ĐỐI TƯỢNG ĐẶC BIỆT (5T)	44
BÀI 8:	SỬ DỤNG KHÁNG SINH AN TOÀN HỢP LÝ (4T)	56
BÀI 9:	SỬ DỤNG VITAMIN AN TOÀN, HỢP LÝ (2T)	64
BÀI 10:	SỬ DỤNG THUỐC CHỐNG VIÊM AN TOÀN, HỢP LÝ (4T)	70
BÀI 11:	SỬ DỤNG THUỐC ĐIỀU CHỈNH RỐI LOẠN HÔ HẤP AN TOÀN, HỢP LÝ (2T)	75
BÀI 12:	SỬ DỤNG THUỐC ĐIỀU CHỈNH RỐI LOẠN TIÊU HÓA AN TOÀN, HỢP LÝ (2T)	78